

**DIAGNOSTIK , THERAPIE UND
BEHANDLUNGSERGEBNISSE
MALIGNER KNOCHENTUMOREN
AN DER ORTHOPÄDISCHEN KLINIK
DES KLINIKUMS GROSSHADERN**

PERRY J. NEUMEIER

1988

Disbui. München

1988





Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554823_0014

Aus der Orthopädischen Klinik
der Universität München, Klinikum Großhadern

Vorstand: Prof: Dr. H.J.REFIOR

Diagnostik, Therapie und
Behandlungsergebnisse
maligner Knochentumoren
an der Orthopädischen Klinik
des Klinikums Grosshadern

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

PERRY J. NEUMEIER
.....

aus

POTTSTOWN
.....

Jahr

1988
.....

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. C.J. Wirth

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. H.J. Refior

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. P. Böhm

Dekan: Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen
Prüfung: 23.06.1988

INHALTSVERZEICHNIS

Teil A: Allgemeiner Teil	Seite
1. Allgemeine Einleitung.....	1
1.1 Einteilung der Knochentumoren.....	3
1.2 Histogenese und Pathogenese.....	6
1.3 Häufigkeit, Lokalisation und Altersverteilung.....	6
2. Diagnostik der Knochentumoren.....	8
2.1 Radiologische Diagnostik.....	8
2.2 Biopsie.....	11
2.3 Staging.....	15
3. Therapie der primären malignen Knochentumoren.....	18
3.1 Operative Verfahren.....	18
3.2 Chemotherapie der primären malignen Knochentumoren.....	22
3.2.1 Chemotherapie des Osteosarkoms im lokalisierten Stadium.....	26
3.2.2 Chemotherapie des Ewing-Sarkoms im lokalisierten Stadium.....	28
3.3 Strahlentherapie der primären malignen Knochentumoren.....	29
Teil B: Spezieller Teil	
1. Osteosarkom.....	31
1.1 Allgemeines.....	31
1.2 Patientenvorstellung.....	33
1.3 Auswertung Osteosarkom.....	73
1.3.1 Gesamtauswertung Osteosarkom.....	74
1.3.2 Auswertung der mit den COSS-Studien vergleichbaren Patienten.....	85
2. Chondrosarkom.....	95
2.1 Allgemeines.....	95
2.2 Patientenvorstellung.....	96
2.3 Auswertung Chondrosarkom.....	118

3.	Ewing-Sarkom.....	127
3.1	Allgemeines.....	127
3.2	Patientenvorstellung.....	129
3.3	Auswertung Ewing-Sarkom.....	141
Teil C: Diskussion		
1.	Osteosarkom.....	147
1.1	Gesamtauswertung Osteosarkom.....	147
1.1.1	Patientengut.....	147
1.1.2	Ergebnisse.....	149
1.2	Auswertung der mit den COSS-Studien vergleichbaren Patienten.....	152
1.2.1	Patientengut.....	152
1.2.2	Ergebnisse.....	153
2.	Chondrosarkom.....	159
2.1	Patientengut.....	159
2.2	Ergebnisse.....	160
3.	Ewing-Sarkom.....	163
3.1	Patientengut.....	163
3.2	Ergebnisse.....	164
Zusammenfassung.....		166
Literaturverzeichnis.....		170

TEIL A: ALLGEMEINER TEIL

1. ALLGEMEINE EINLEITUNG

Knochentumoren nehmen unter den menschlichen Tumoren in vieler Hinsicht eine Sonderstellung ein. Während die Diagnostik, Therapie und Nachbehandlung bei vielen Tumorarten weitgehend standardisiert sind, herrscht bei den Knochentumoren diesbezüglich noch eine erhebliche Unsicherheit.

Die Problematik der Diagnostik, sowie der Klassifikation und Beurteilung des Malignitätsgrades und auch der Therapie ergibt sich aus folgenden Gründen :

1. Primäre Knochentumoren werden sowohl in der ärztlichen Praxis bzw. in der Klinik als auch im Untersuchungsgut eines Pathologen verhältnismäßig selten gesehen, weshalb nur in größeren Zentren ausreichend Erfahrungen gesammelt werden können. Der Anteil der Knochensarkome an der Gesamtzahl der Malignome beträgt nur etwa 0,5 % . Konkret bedeutet dies etwa 6 bis 17 Neuerkrankungen pro Million Einwohner und Jahr. (24)
2. Trotz ihrer relativen Seltenheit bieten Knochentumoren ein außerordentlich vielfältiges Bild. Bislang existiert keine einheitliche Klassifikation. Neuere Klassifikationsschemata unterscheiden zwischen 50 und 70 Entitäten. (1,24,27)

3. Die Beurteilung der Dignität bereitet zusätzliche Schwierigkeiten, da die sonst üblichen Graduierungskriterien wie Kerngröße und -form, Chromatingehalt und Mitosenzahl bei Tumoren mit unterschiedlicher Grundsubstanzbildung auch unterschiedliche Bedeutung haben. (27)
4. Die Symptomatologie ist im Anfangsstadium gering und uncharakteristisch. Dementsprechend weist sie häufig erst im fortgeschrittenem Stadium auf den Tumor hin.

Schließlich ergeben sich schwerwiegende therapeutische Probleme, die große Anforderungen an den orthopädischen Chirurgen, den Onkologen und den Strahlentherapeuten stellen. Immer differenziertere Therapieprotokolle erfordern die Aufstellung eines interdisziplinären Behandlungsplanes.

1.1 Einteilung der Knochentumoren

Eine erste Ordnung in die bis dahin unübersichtliche Vielfalt der Entitäten brachten amerikanische Autoren um das zentrale Register des American College of Surgeons, die die Grundlage für eine moderne Klassifikation erarbeitet hatten. In den seither vergangenen 65 Jahren wurden immer wieder Aufgliederungen der ersten Klassifikation vorgenommen.

Vor allem die Differenzierung des " osteogenen Sarkoms " in das Osteo-, Chondro- und das Fibrosarkom ist ein Verdienst der langjährigen Forschung.

Das heute allgemein gebräuchliche Klassifikationsschema, dem die Histogenese der einzelnen Tumoren zugrunde liegt, wurde 1962 von ACKERMANN und Mitarbeitern im Atlas des ARMED FORCES INSTITUTE OF PATHOLOGY (AFIP) über " TUMORS OF BONE AND CARTILAGE " aufgestellt und durch SCHAJOWICZ und Mitarbeiter 1972 von der WHO weitgehend übernommen (35).

Bei der Einteilung der Knochentumoren wird zwischen primären Knochentumoren, Knochenmetastasen und tumor-ähnlichen Läsionen des Skelettsystems unterschieden.

Die primären Knochentumoren werden wiederum in die gutartigen und bösartigen Formen aufgeteilt, wobei anzumerken ist, daß die Grenze zwischen benignen und malignen Tumoren unscharf ist. Etliche Geschwülste weisen ein semimalignes Wachstum auf, d.h. sie besitzen örtliche Aggressivität, aber keine Metastasierungstendenz.

In der international gebräuchlichen Klassifikation lassen sich bei primären Knochentumoren sechs Tumorgruppen unterscheiden (siehe Tabelle 1), die im Laufe der Zeit durch weitere Entitäten ergänzt wurden.

Tabelle 1. Klassifikation der Knochentumoren nach (35) WHO ergänzt

Muttergewebe	benigne Tumoren	maligne Tumoren
Knorpelgewebe	Osteochondrom - solitär - multipel Enchondrom - solitär - multipel benignes Chondroblastom Chondromyxoidfibrom	sekundäres Chondrosarkom primäres Chondrosarkom dedifferenziertes Chondrosarkom Klarzell-Chondrosarkom mesenchymales Chondrosarkom juxtacorticales Chondrosarkom
Knochengewebe	Osteom Osteoid-Osteom Osteoblastom	zentrales, hoch malignes Osteosarkom zentrales, hoch differenziertes Osteosarkom multizentrisches Osteosarkom periossales Osteosarkom parossales Osteosarkom
?	Riesenzelltumor (benigne)	Riesenzelltumor (maligne)
Bindegewebe	Myxom desmoplastisches Fibrom ossifizierendes Fibrom nicht ossifizierendes Fibrom benignes fibrosierendes Histiocytom	Fibrosarkom malignes fibrosierendes Histiocytom
Markraumgewebe		Ewing-Sarkom primäres malignes Lymphom Plasmocytom
Gefäßgewebe	Hämangiom Lymphangiom Hämangiopericytom	malignes Hämangiopericytom Hämangioendotheliom = Angiosarkom
glatte Muskulatur		Leiomyosarkom
Fettgewebe	Lipom	Liposarkom
Nervengewebe	Neurinom	neurogenes Sarkom
Chordagewebe		Chordom
?		sog. Adamantinom der langen Röhrenknochen



Gemäß dem Thema dieser Arbeit sollen im Folgenden nur die primären malignen Knochentumoren in Betracht gezogen werden.

1.2 Histogenese und Pathogenese

Eine befriedigende und alle Probleme abdeckende Theorie über die Entstehung der Knochentumoren gibt es bis heute nicht. Eine Zuordnung verschiedener Knochentumoren zu bestimmten Ausgangsgeweben mit entsprechender Lokalisation stammt von Johnson 1953 (21). Dabei wird davon ausgegangen, daß die Geschwulstform und ihre Lokalisation abhängig ist von den vorherrschenden Umbauvorgängen, die sich in der normalen Ontogenese am Ort der Geschwulst abspielen. Somit sei die häufige Lokalisation an Wachstumszonen und das Auftreten während des zweiten Wachstumsschubes zu erklären.

1.3 Häufigkeit, Lokalisation und Altersverteilung

Unter den malignen primären Knochentumoren ist das Osteosarkom mit einem Anteil von etwa 30 % zahlenmäßig am bedeutensten. In absteigender Reihenfolge kommen das Chondrosarkom, das Ewingsarkom, das Retikulumzell-Sarkom, das Fibrosarkom, das maligne fibröse Histiozytom und das maligne Osteoklastom zum Tragen. Andere Formen spielen eine zahlenmäßig untergeordnete Rolle. (1,24)

Häufigster Ort der Lokalisation primärer maligner Knochentumoren ist mit 25 % die Knieregion, hier bevorzugt das distale Femur gegenüber der proximalen Tibia. Mit 21 % Häufigkeit ist der Beckengürtel betroffen. Wirbelsäule 17 %, Schultergürtel 12 % und Schädel 12 % sind als weitere häufige Lokalisationen zu nennen. (7)

Beim Vergleich der Altersverteilung lassen sich durchaus tumorabhängige Altersgipfel erkennen. Während einige Tumoren (z.B. das Chondrosarkom) nahezu gleichmäßig verteilt zwischen 2. und 6. Lebensjahrzehnt auftreten, bevorzugen andere das Kindesalter (Ewingsarkom), das Adoleszentenalter (Osteosarkom) oder das höhere Lebensalter (z.B. das sekundäre Osteosarkom).

2. Diagnostik der malignen und primären Knochentumoren

Für die sinnvolle Planung der Therapie ist eine exakte Diagnose, sowie eine möglichst genaue Stadieneinteilung der Erkrankung unumgänglich. Dies wird durch ein systematisches Procedere im Rahmen der Diagnostik gewährleistet.

2.1 Radiologische Diagnostik

Am Anfang des Untersuchungsganges stehen neben der wichtigen Anamnese die klinische Untersuchung und die Nativröntgenaufnahme. Bereits aus der Nativaufnahme lassen sich tumoröse Veränderungen erkennen und bei Kenntnis der Besonderheiten der Tumorgenese wie Wachstumsverhalten, Zeitpunkt und Ort der Manifestation eventuell Rückschlüsse auf die Art des Tumors ziehen. Auch lassen sich unter Umständen Vermutungen über die Dignität des Tumors treffen.

Ein weiterer Schritt zur Diagnosefindung sind Schichtaufnahmen, die eine etwas genauere Aussage über die ungefähre Ausbreitung des Tumors zulassen. Eine wesentlich exaktere Beurteilung ergibt sich jedoch durch den gezielten Einsatz weiterer bildgebender Verfahren wie der Angiographie, der Computertomographie, der Skelettszintigraphie und der Kernspintomographie.

Die Angiographie soll vor allem ergänzende Informationen über die Ausdehnung eines Tumors im Knochen selbst und in den umgebenden Weichteilen geben, weshalb es wichtig ist, auch die venöse Phase der Kontrastdarstellung in die Untersuchung miteinzubeziehen. Da der Vaskularisierungsgrad wahrscheinlich Ausdruck einer individuellen Wachstumsgeschwindigkeit eines Tumors ist, und nicht so sehr spezifisch für eine bestimmte Tumorart, kann dieser für verschiedene Tumorentitäten sehr unterschiedlich sein. (14)

Dies führt dazu, daß sich für die einzelnen Tumorentitäten kein einheitliches Gefäßbild darstellen läßt und somit eine verbindliche Dignitätsbestimmung anhand eines Angiogramms allein nicht möglich ist. Andererseits lassen sich mit Hilfe eines Angiogramms atypische Gefäßregionen innerhalb eines Tumors nachweisen, so daß sich im Hinblick auf die Wahl der Biopsiestelle wertvolle Erkenntnisse gewinnen lassen.

Da sich auch der paraossale Weichteilanteil des Tumors gut darstellen läßt, können sich daraus Informationen ergeben, die eventuell Einfluß auf das spätere chirurgische Vorgehen haben können.

Die besonderen Vorteile der Computertomographie liegen vor allem in der Möglichkeit exakt räumlich den intra- sowie auch den extraossären Tumoranteil überlagerungsfrei abzugrenzen. Ebenso wird die Infiltration des Markraumes bei Extremitätentumoren erfaßt. Auch lassen sich sogenannte "Skip Lesions" bei osteogenen Sarkomen darstellen, die sonst nur nuklearmedizinisch nachgewiesen werden können. Die Computertomographie kann somit einen wertvollen Beitrag zur Planung eines operativen Eingriffs oder einer Strahlenbehandlung leisten. Differentialdiagnostisch muß sie mit Vorsicht eingesetzt werden, da Tumoren unterschiedlicher Dignität unter Umständen das gleiche Bild aufweisen können.

Ein wichtiger Faktor in der Tumordiagnostik ist die Skelettszintigraphie geworden. Ihr Einsatzgebiet ist der Nachweis bzw. Ausschluß von Knochenaffektionen mit gestörtem Mineralstoffwechsel. Fast alle malignen Knochentumoren bieten eine intensive Aktivitätsanreicherung mit einer Anlagerung des Radionuklids (^{99m}Tc markierte Poly- oder Diphosphate) direkt am Tumor und/oder an den reaktiven Umgebungsprozessen. Die Spezifität des Befundes ist jedoch gering. Dementsprechend ist die differentialdiagnostische Abgrenzung gegenüber nichttumorösen Prozessen wie Ermüdungsbrüchen oder Entzündungen oft schwierig. Die Diagnose beruht auf einer Abschätzung von Wahrscheinlichkeiten unter Berücksichtigung von Klinik, Patientenalter, Verteilungsmuster sowie Intensität der Aktivitätsanreicherung. Eine Artdiagnose des Knochentumors ist szintigraphisch nicht möglich.

Ein großer Vorteil der Skelettszintigraphie beruht im Nachweis von Skelettmetastasen und in der Darstellung der Reaktionszone als Hinweis auf die Ausdehnung des Tumors. Auch bei der Beurteilung der Remission und der Erkennung von Rezidiven kommt ihr eine zunehmende Bedeutung zu.

Ein weiteres bildgebendes Verfahren ist die Kernspintomographie, die in jüngerer Zeit zunehmend zum Einsatz kommt. Auch hier ist es möglich pathologische Knochenaffektionen und ihre Ausdehnung relativ frühzeitig zu diagnostizieren. Zudem bietet die Kernspintomographie den Vorteil der fehlenden Strahlenbelastung.

2.2 Biopsie

Nach Vorliegen oben genannter Untersuchungen und der entsprechenden Laborwerte sollte als nächster Schritt die Biopsie erfolgen. Eine exakte histologische Diagnose stellt die Grundvoraussetzung für jedes weitere Vorgehen im Rahmen der Therapie eines Knochentumors dar, sei es chirurgisch, chemo- oder strahlentherapeutisch.

Die Biopsie sollte keinesfalls überstürzt vorgenommen werden, wenn auch die histologische Diagnose des Pathologen den wesentlichsten Beitrag zur Klassifizierung eines Knochentumors liefert. In jedem Fall sollten die erforderlichen Staging-Untersuchungen vor der Biopsie durchgeführt werden, da sich daraus bedeutende Vorteile für das weitere Vorgehen ergeben (37):

- a. Die differentialdiagnostisch in Frage kommenden Möglichkeiten können besser eingegrenzt werden und damit kann dem Pathologen die nicht immer einfache Beurteilung von Knochentumoren erleichtert werden.
- b. Eine praeoperative Aussage über die lokale Ausdehnung des Tumors mit Hilfe von Skelettszintigraphie, CT und Angiographie ist bedeutend exakter als bei Durchführung der Staging-Untersuchungen nach der Biopsie.
- c. In ausgewählten Fällen kann bei exaktem präoperativem Staging nach Durchführung einer Gefrierschnittuntersuchung das definitive chirurgische Vorgehen direkt an die Probeexcision angeschlossen werden.

Bei der Planung der Biopsie sind die technischen Möglichkeiten der Biopsiedurchführung mit all den jeweiligen Vor- und Nachteilen zu berücksichtigen. Als solche stehen die Inzisionsbiopsie, die Exzisionsbiopsie und die Tumorpunktion zur Verfügung.

Bei der Tumorpunktion ist, trotz des Vorteils des geringeren Risikos einer lokalen Komplikation, wie Infektion, Tumorzellaussaat und pathologischer Fraktur, mit einer erschwerten Diagnosestellung gegenüber der offenen Biopsie zu rechnen.

Auch bei erfahrenen Chirurgen ist in etwa 25 - 30 % die Gewebeprobe für eine histologische Begutachtung nicht ausreichend. Darüberhinaus ist auch bei einer ausreichenden Gewebeprobe nur in etwa 80 % mit einer exakten Diagnose zu rechnen (25,36). Aus den genannten Gründen kommt die Tumorpunktion vor allem bei operativ schwer zugänglicher Lokalisation, bzw. bei Verdacht auf Metastasen, Infektionen oder Lokalrezidiven zur Anwendung.

Unter den verbliebenen Möglichkeiten kommt vor allem die Inzisionsbiopsie zum Einsatz, während die Exzisionsbiopsie besonders bei kleinen sowie benignen Tumoren indiziert ist. Die Wahl der Entnahmestelle der Biopsie hängt entscheidend vom eventuell später durchzuführenden operativen Vorgehen ab. Zum einen muß die Entnahmestelle repräsentativ für den Tumor sein, zum anderen sollte sie so gewählt werden, daß eine spätere Amputation, eine Rotationsplastik oder auch eine extremitätenerhaltende Resektion möglich bleibt. Gerade die extremitätenerhaltende Operation kann durch eine ungünstige Wahl der Entnahmestelle ausgeschlossen werden (5).

Die Biopsiewunde sollte im Rahmen der definitiven Operation mit dem Tumor en bloc entfernt werden können. Demzufolge sollten quere Inzisionen im Bereich der Extremitäten unterbleiben, da sie nicht en bloc mit längsgerichteten Knochen oder Weichteilkompartimenten exziiert werden können. Der Hautschnitt soll so gelegt werden, daß die Biopsie möglichst weit vom Gefäß- Nervenbündel entfernt ist, da bei Vorliegen eines Malignoms diese Strukturen bei ungenügenden Schutz als mit malignen Zellen kontaminiert anzusehen sind, was eine Exzision erfordern würde. Auch soll bei der Biopsie das benachbarte Gelenk nicht eröffnet werden.

In dem zu wählenden Areal soll der Biopsieschnitt auch möglichst weit distal liegen, um im Falle eine Amputation, den Amputationsstumpf nicht unnötig zu verkürzen.

Der vitalste und repräsentativste Anteil eines malignen Tumors ist üblicherweise in der Tumorperipherie zu finden, da zentrale Anteile oft nekrotisch sind. Tumorkapsel allein, bzw. ödematös veränderte Muskulatur aus der Umgebung des Tumors sind kaum repräsentativ. Auch hat sich das Gebiet des Codman-Dreiecks als Entnahmestelle nicht empfohlen, da der reaktive Knochenanbau als Osteosarkom interpretiert werden könnte (37). Als Codman-Dreieck bezeichnet man den Bereich, wo die Abhebung des Periostes durch reaktive periostale Knochenneubildung endet.

Vorbestrahltes Gewebe sollte als Entnahmestelle ausscheiden. Eine Biopsie aus dem Knochen selbst sollte bei malignen Knochentumoren nur dann erfolgen, wenn keine Ausdehnung des Tumors in die Weichteile vorliegt, da größere Knochenfenster immer die Gefahr einer pathologischen Fraktur bergen. Dies verbietet häufig ein extremitätenerhaltendes Vorgehen bei der endgültigen Operation.

Drainagen sollten immer durch die Wunde, bzw. in Verlängerung derselben ausgeleitet werden. Auch die Beschaffenheit der Probe beeinflusst die Diagnosefindung ganz erheblich. So sollte das Gewebestück ausreichend groß sein (mindestens 1 x 1 cm) und nicht mechanisch beschädigt werden. Oft hilft eine histologische Schnellschnittuntersuchung zur Beurteilung des Biopsiematerials.

Aufgrund dieser Überlegungen ist es zu begrüßen, wenn die Biopsie von dem für die definitive Operation verantwortlichen Operateur durchgeführt wird.

2.3 Staging

Für die weitere Planung der Therapie, besonders für die Festlegung des lokalchirurgischen Vorgehens sind die Staging-Untersuchungen von ganz entscheidender Bedeutung.

Am Klinikum Großhadern erfolgt die Einteilung und Therapieplanung nach dem "Surgical Staging System" von Enneking (10,12) auf das inzwischen weltweit in zahlreichen Publikationen Bezug genommen wird. Die Tumoren werden dabei nach den klinischen, radiologischen und histologischen Befunden in ihrer Tumorbilogie charakterisiert, der Tumorsitz und seine Ausdehnung in Bezug auf die natürliche Kompartimente Knochen, Gelenke, Muskelgruppen und Faszien beschrieben und der Grad der Metastasierung festgelegt. Als Einzeldaten stehen dabei zur Verfügung:

- a. G = histologisches Grading
- b. T = Ausmaß der lokalen Tumorausbreitung
- c. N = Befall der regionalen Lymphknoten
- d. M = Fernmetastasen

Die malignen Tumoren werden durch das Grading in die Stadien I bzw. II eingeteilt, wobei durch G1 Low-Grade und G2 High-Grade-Tumoren klassifiziert werden. Weniger maligne sind etwa das parossale Sarkom, das hochdifferenzierte Chondrosarkom, das Fibrosarkom und der maligne Riesenzelltumor. Zu den hochmalignen Tumoren zählen das Osteosarkom, das Chondrosarkom, das Ewing-Sarkom und das maligne fibröse Histiocytom.

Bezüglich der lokalen Tumorausbreitung wird zwischen intrakompartimental (A) und extrakompartimental (B) wachsenden Tumoren unterschieden. Als Kompartiment wird eine anatomische Struktur oder ein Raum bezeichnet, der von einer natürlichen Barriere bezogen auf die Tumorausbreitung, eingegrenzt ist. Ein Tumor darf nur dann als intrakompartimental, also T1 klassifiziert werden, wenn der Tumor einschließlich Pseudokapsel und Reaktionszone innerhalb eines Kompartiments liegt. Andernfalls ist er als T2 einzustufen.

Mit dem Stadium III ist das Vorliegen von regionären oder Lungenmetastasen gekennzeichnet.

Zusammenfassend stellt sich das Staging-System wie folgt dar:

Tabelle 2:

I A: G1, T1, M0

I B: G1, T2, M0

II A: G2, T1, M0

II B: G2, T2, M0

III : G1/2, T1/2, M1

G1-Tumoren stellen sich histologisch als gut differenziert mit wenig Mitosen und mäßig vielen zytologischen Atypien dar und beinhalten allgemein ein relativ geringes Metastasierungsrisiko.

G2-Tumoren weisen eine geringe Differenzierung, einen hohen Zell-/Matrixquotienten und eine hohe Mitosenrate auf und neigen zur frühen Metastasierung.

Die Klassifizierung M0 bzw. M1 bezieht sich auf die Nachweisbarkeit von Metastasen. Dabei bedeutet M0, daß keine Absiedlungen nachweisbar sind. M1 kennzeichnet dagegen das Vorhandensein von regionalen und/oder Fernmetastasen.

Das Enneking-System korreliert gut mit dem Auftreten von Lokalrezidiven und Metastasen in Abhängigkeit von Tumor-Grading und entsprechendem chirurgischen Vorgehen.

3. Therapie der malignen und primären Knochentumoren.

3.1 Operative Verfahren

Trotz des zunehmenden Einflusses der Chemotherapie oder auch gerade deshalb ist die operative Behandlung der Knochentumoren ein nach wie vor wichtiges Element der Therapie. Grundsätzlich unterscheidet man nach Enneking, entsprechend den onkologischen Resektionsgrenzen, vier operative Verfahren unterschiedlicher Radikalität (10,12):

- a. Intracapsuläre Exzisionen sind beim benignen Knochentumor zulässig und bei den tumorähnlichen Erkrankungen die Regel. Dabei ist im allgemeinen mit dem Zurückbleiben, sowohl von makroskopischen Tumorresten als auch im Falle maligner Tumoren der Reaktionszonen mit Satellitenmetastasen zu rechnen.

- b. Die marginale Excision oder Amputation umfaßt neben der Tumorkapsel auch die stets vorhandene reaktive Zone um den Tumor herum, meist liegt die Resektionsgrenze innerhalb der Reaktionszone. In diesem Fall können mikroskopische Filiae wie Satelliten- oder Skip-Metastasen zurückbleiben, was die Gefahr eines Lokalrezidives birgt und somit keine adäquate Maßnahme bei malignen Knochentumoren ist.

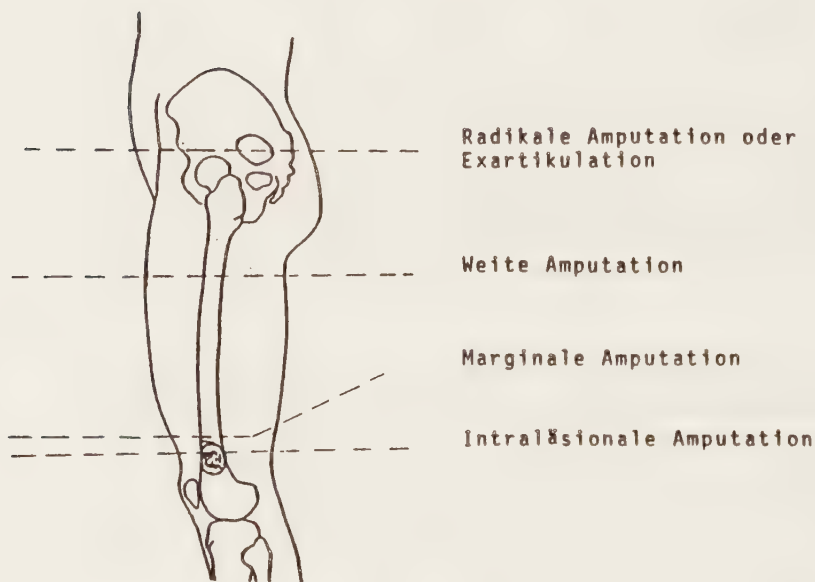
c. Eine weite Entfernung des Tumors kann als weite Amputation oder als weite en-bloc (Segment-) Excision durchgeführt werden. Per definitionem ist die weite Tumorentfernung eine Absetzung außerhalb der Reaktionszone, jedoch innerhalb des betroffenen Kompartiments. Dies bedeutet, daß zwar der Tumor einschließlich Pseudokapsel, Reaktionszone und einer Manschette von gesundem Gewebe, nicht jedoch das betroffene Kompartiment in toto entfernt wird. Auch hierbei ist das Verbleiben von "Skip-Areas", die durch die diskontinuierliche Ausbreitung des Tumors entstehen können, nicht völlig ausgeschlossen.

d. Bei der Definition der onkologisch radikalen Resektion oder Amputation gibt es international unterschiedliche Anschauungen.

Während Salzer (33) und Becker (3) einen Sicherheitsabstand von 5 cm, Campanacci und Laus (7) einen solchen von 10 cm für ausreichend erachten, fordert Enneking die Mitnahme der gesamten Kompartimente in denen der Tumor angesiedelt ist. Beim Knochen zwingt dies in der Regel dazu, longitudinal ein Gelenk zu überschreiten und es damit durch eine Exartikulation zu opfern oder durch die Wahl geeigneter Verfahren zu ersetzen.

Hinsichtlich der onkologischen Radikalität sollten auch bei Tumoren, die einer adjuvanten Chemotherapie zugeführt werden, keine Kompromisse bezüglich der zu wählenden Operationsverfahren gemacht werden, da dies, wie durch jüngste Untersuchungen belegt wird, zu eindeutig schlechteren Langzeitergebnissen führt (38).

Zusammenfassend werden hier noch einmal die vier, hinsichtlich der Radikalität, verschiedenen Operationsverfahren schematisch dargestellt (10):



= Tumor

= Reaktionszone

Tabelle 3 gibt die effektive chirurgische Therapie nach Enneking bezugnehmend auf dessen Staging-System wieder (6).

- I A: Weite en-bloc- (Segment-) Exzision
- I B: Weite en-bloc-Exzision/-Amputation
- II A: Radikale Resektion/Exarticulation
- II B: Radikale Amputation/Exarticulation

Bei Vorliegen von Metastasen (=III) hängt die lokale Therapie von der Gesamtsituation des Patienten bezüglich Anzahl der Metastasen, Tumorausbreitung und Allgemeinzustand ab. Im allgemeinen wird die chirurgische Therapie hier palliativ sein.

Oben genannte Überlegungen spielen in der Metastasen-Chirurgie kaum eine Rolle, da hier das wesentliche Ziel bei Palliativeingriffen im Rahmen generalisierter Tumorerkrankungen die rasche Mobilisierung und Rehabilitation des Patienten darstellt.

3.2 Chemotherapie der primären, malignen Knochentumoren

Chemotherapeutische Medikamente sind bei Knochen- und Weichteilsarkomen der Extremitäten seit 1948 im Einsatz, jedoch beeinflussten sowohl die einfache als auch die kombinierte Anwendung der Medikamente selten den klinischen Verlauf der Krankheit. (9)

In den frühen 70er Jahren wurden ausführliche klinische Versuche mit Adriamycin bei Patienten mit Knochen- und Weichteilsarkomen unternommen, wobei bei annähernd 40% der Patienten ein hervorragender Effekt des Medikaments beobachtet werden konnte (9). Einige große Studien belegten diese Ergebnisse (8,16).

Zur gleichen Zeit erwies sich Methotrexat in hohen Dosen (200-300 mg/kg Körpergewicht) gefolgt von Leukovorin rescue (= N-5-Formyl-Tetrahydrofolsäure = Folinsäure = Citrovorumfaktor) als besonders wirksam bei Osteosarkomen. Die für eine effektive Therapie erforderlichen Dosen von Methotrexat würden dabei zu schweren letalen Komplikationen führen, wenn nicht durch Gaben von Leukovorin die toxischen Wirkungen auf die normalen Wechselgewebe aufgehoben würden. Leukovorin umgeht den Methotrexat-bedingten Block der Dihydrofolatreduktase, füllt den Pool der reduzierten Folate auf und ermöglicht damit eine normale de-novo-Synthese von dTMP und Purinen (32). Erstmals wurde diese Form der adjuvanten Therapie bei Osteosarkompatienten von JAFFE et al. Anfang der siebziger Jahre eingesetzt (20).

Dabei stellte sich auch heraus, daß mit kombinierten Medikamenten bessere Ergebnisse erzielt wurden als mit der Anwendung einzelner Chemotherapeutika. Im Laufe der Zeit entwickelten vor allem Rosen et al. (28) ein Chemotherapie-Protokoll, das in modifizierter Form heute auch im Klinikum Großhadern zur Anwendung kommt. Dazu ist die exakte Kenntnis der Histomorphologie des Tumors einschließlich der Beurteilung des histologischen Malignitätsgrades durch einen erfahrenen Pathologen unerlässlich.

Entsprechend ihrer Empfindlichkeit gegenüber cytostatisch wirksamen Chemotherapeutika werden die histologischen Typen der Knochentumoren drei verschiedenen Gruppen zugeordnet.

Tabelle 4:

Klassifikation entsprechend den therapeutischen Möglichkeiten modifiziert nach (31):

Tumoren der Gruppe I: Spindelzellsarkome niedrigen Malignitätsgrades (G1) = Chemotherapie resistent.

Dazu gehören:

- Chondrosarkom
- maligner Riesenzelltumor
- Adamantinom
- malignes Fibrohistiozytom

Tumoren der Gruppe II: Spindelzellsarkome hohen Malignitätsgrades (G2 und G3) = Chemotherapie (mäßig) sensibel.

Dazu gehören:

- paraostales Osteosarkom
- Chondrosarkom
- maligner Riesenzelltumor
- malignes Fibrohistiozytom

Tumoren der Gruppe III: Kleinzellige Sarkome (alle haben einen hohen Malignitätsgrad) = Chemotherapie sehr sensibel.

Dazu gehören:

- kleinzelliges Osteosarkom
- mesenchymales Chondrosarkom
- Ewing-Sarkom

Entsprechend der Einteilung in eine der Gruppen I - III ergibt sich vor allem in chemotherapeutischer Hinsicht ein unterschiedlicher Entscheidungsprozeß.

Tumoren der Gruppe I sind prinzipiell als chemotherapie-resistent anzusehen. Daher ist der Einsatz von Cytostatica im allgemeinen weder im lokalisierten, noch im metastasierten Stadium indiziert. Im Vordergrund stehen hier operative Verfahren.

Bei Tumoren der Gruppe II gilt ähnliches, jedoch laufen hier Untersuchungen, die zeigen sollen, inwieweit bei bestimmten Tumordiagnosen und Tumorlokalisationen nicht doch die Prognose durch eine prä- oder postoperative cytostatische Therapie verbessert werden kann (z.B. beim malignen fibrösen Histiozytom der Extremitäten).

Für die Tumoren der Gruppe III existieren genau vorgeschriebene und in ihrem Ablauf aufwendige und komplizierte Vorgehensweisen. Frühestmögliche Kooperation zwischen den operativen Fächern, den Pathologen, Strahlentherapeuten und internistischen bzw. pädiatrischen Onkologen ist entscheidend für eine optimale Behandlungsplanung.

Ziel des Therapiekonzepts ist eine dauerhafte und vollständige Heilung. Um dies zu erreichen, müssen die bewährten Therapieprotokolle hinsichtlich des Zeitablaufs und der Dosisrichtlinien möglichst genau eingehalten werden.

Grundsätzliche werden durch den derzeit im Klinikum Großhadern angewandten Ablauf der Chemotherapie zwei unterschiedliche Prinzipien verfolgt (31).

Zum einen ist die Cytostatica-Therapie insgesamt als eine adjuvante Chemotherapie anzusehen, durch die vermutete, aber diagnostisch noch nicht erfaßbare Mikrometastasen eliminiert werden sollen. Damit kann der späteren Manifestation progredienter Metastasen dauerhaft vorgebeugt werden.

Zum zweiten sollen speziell beim Osteosarkom neben der Tumorverkleinerung und einer damit möglicherweise besseren Operabilität eine exakte quantitative Ermittlung des Antitumoreffekts ermöglicht werden. Diese in-vivo Sensibilitätstestung ist entscheidend für die postoperative Chemotherapie, wenn das Prinzip der neoadjuvanten Chemotherapie beim Osteosarkom verfolgt wird.

3.2.1 Chemotherapie des Osteosarkoms im lokalisierten Stadium:

Tabelle 5 zeigt schematisch die Therapiesequenz beim Osteosarkom. Für die Beurteilung des Ansprechens auf die präoperative Chemotherapie bestimmt der Pathologe Regressionsgrad in dem Tumormaterial, das bei der Operation gewonnen wird. Dabei werden insgesamt sechs unterschiedliche Grade des Ansprechens, bzw. des Nichtansprechens unterschieden.

Tabelle 5 Osteosarkom: Multimodale, interdisziplinäre Therapie CT-10-Protokoll nach Rosen (28) im lokalisierten, nicht metastasierenden Stadium: Abkürzungen vgl. Text

Biopsie Diagnose	präoperative Chemo- therapie je 4 Cyclen:	Tumor-Resektion bzw. Amputation + perioperative Chemotherapie:	histolog.Evaluierung des Effekts der präop. Chemotherapie	postoperative Chemo- therapie je 4 Cyclen
	HDMTX	2 mal A		BCD + HDMTXA oder AP + BCD
Dauer:	ca. 4-5 Wochen	ca. 2-3 Wochen		ca. 7-9 Monate

Erklärung zu Tabelle 5:

- 1 HDMTX = hochdosiertes Methotrexat mit anssl. Leukovorin Rescue
- 2 A = Adriamycin
- 3 BCD = Bleomycin, Cyclophosphamid, Acknomycin D
- 4 AP = Adriamycin, Cis-Platin

Bei Tumoren die gut auf die präoperative Chemotherapie angesprochen haben (Grad I - IV) wird diese auch mit in das postoperative Chemotherapie-Regime integriert. Bei schlechtem Ansprechen (Grad V - VI) wird eine neue Wirksubstanz eingeführt, in diesem Fall das Cis-Platin für das HDMTX.

Tabelle 6 Osteosarkom: Histologische Grade der Tumorregression nach präoperativer Chemotherapie (nach (2,26))

Grad der Regression	Morphologische Kriterien im histologischen Präparat	TZZ
I	keine lebenden Tumorzellen	100
II	vereinzelt lebende Tumorzellen oder Tumorzellinsel 0,5 mm Durchmesser	>95
III	weniger als 10% lebende Tumorzellen	>90
IV	10% bis weniger als 50% lebende Tumorzellen	>50
V	50% bis weniger als 80% lebende Tumorzellen	>20
VI	80% und mehr lebende Tumorzellen = kein Effekt der Chemotherapie	<20

TZZ = Tumorzellzerstörung

3.2.2. Chemotherapie des Ewing-Sarkoms im lokalisierten Stadium

Tabelle 7 zeigt auch hier schematisch den Therapieablauf. Da das Ewing-Sarkom praktisch immer auf die präoperative Chemotherapie anspricht ist die Evaluierung des präoperativen Therapieeffekts nicht so wichtig für die weitere Therapieplanung.

Ziel ist es vor allem den Tumor durch eine längere präoperative Phase, möglichst zu verkleinern und anschließend die lokale Konsolidierung vorzunehmen.

Tabelle 7. Ewing-Sarkom: Multimodale, Interdisziplinäre Therapie (T-II Protokoll nach Rosen (29) im lokalisierten, nicht metastasierenden Stadium

Biopsie-Diagnose	primäre Polychemotherapie 2 Cyclen: CAM + BCD	lokale Konsolidierung: Tumor-Resektion bzw. Amputation und- oder Bestrahlung	Weiterführung der Chemotherapie 3 Cyclen: CAM + BCD	Nachsorge Rehabilitation
Dauer:	ca. 4 Monate	ca. 2-6 Wochen	ca. 6 Monate	mindestens 5 Jahre

CAM = Cyclophosphamid, Adriamycin, Methotrexat

BCD = Bleomycin, Cyclophosphamid, Actinomycin D.

3.3 Strahlentherapie der primären, malignen Knochentumoren

Tumorzellen unterscheiden sich in vielen Punkten von normalen Zellen. Für die Strahlentherapie sind vor allem zwei Punkte von entscheidender Bedeutung (17):

Zum einen haben Tumorzellen eine hohe Teilungsrate, zum anderen fehlt der Tumorzelle in der Regel die Fähigkeit Strahlenschäden zu reparieren.

Die durch die hohe Teilungsrate bedingten Synthesevorgänge führen dazu, daß viele Moleküle in einem chemisch instabilen, reaktiven Zustand vorliegen. Hier greifen die Strahlen an, in dem sie entweder direkt Bindungen lösen, Moleküle verändern oder zerstören (DNS-Brüche, Chromosomenbrüche) oder aber durch Erzeugung von freien Radikalen Synthesevorgänge oder Reparaturvorgänge stören.

Die dabei entstehenden Schäden können in aller Regel von Tumorzellen nur sehr langsam oder überhaupt nicht repariert werden.

Ziel der Bestrahlung ist die Applikation exakt definierter und homogen im Zielvolumen verteilter Dosen unter maximaler Schonung des umliegenden Normalgewebes. Dazu führen prinzipiell zwei Wege:

- a. die Telecurie- oder Hochvolttherapie: Röntgenstrahlen oder Elektronenstrahlen hoher Energie von Beschleunigern oder Kobalt- 60- Gammastrahlern werden aus relativ großer Entfernung (ca. 1m) auf den Tumor gerichtet.

- b. die Brachycurie-Therapie: Die radioaktive Quelle wird in den Tumor oder dessen Resektionsgebiet operativ implantiert (IR-192-Drähte, Jod-125-Seeds).

Die Strahlentherapie ist wie die Chirurgie eine lokale Maßnahme. Sie kann die Chirurgie ideal ergänzen, jedoch nicht ersetzen. Ihre alleinige Anwendung erfolgt gewöhnlich nur aus Gründen der Inoperabilität oder aus funktionellen Überlegungen. Prinzipiell gibt es die Möglichkeit der postoperativen Nachbestrahlung zur Sanierung subklinischer Streuherde im Tumorbett oder zur Sanierung großer Lymphabflußgebiete. Außerdem gibt es die Möglichkeit der präoperativen Bestrahlung zur Verkleinerung des Tumors mit den damit verbundenen Vorteilen.

In Kombination mit chemotherapeutischen Maßnahmen muß mit einer Strahlensensibilisierung, sowohl des Tumorgewebes als auch des Normalgewebes gerechnet werden.

Die richtige Indikationsstellung für die Strahlentherapie ist außerordentlich schwierig und komplex. Sie muß immer interdisziplinär vom Behandlungsteam gestellt werden und folgende Faktoren berücksichtigen:

Strahlensensibilität des Tumors, Tumorgröße, Tumorsitz und Ansprechen auf Chemotherapie, sowie Überlegungen zu Funktionserhaltungen wie Operabilität, Stabilität des Knochens, Ausmaß und Dosierung der notwendigen Bestrahlung und das Alter des Patienten.

Teil B : Spezieller Teil: Krankengut Orthopädische Klinik Großhadern

1. Osteosarkom

1.1 Allgemeines

Das Osteosarkom ist eine seltene und hochmaligne Erkrankung mit einer Inzidenz von etwa 3-5 : 1 Million Einwohner pro Jahr, mit einem Häufigkeitsgipfel im Adoleszentenalter, leichtem Überwiegen des Anteils der Knaben und bevorzugtem Befall der Metaphysen. Histologisch charakteristisch ist die direkte Produktion von Osteoid bzw. unreifem Knochen durch das maligne, proliferierende spindelzellige Stroma; die exakte Histogenese ist noch ungeklärt (19).

Nach den Erfahrungen in der Vergangenheit treten bei alleiniger chirurgischer Therapie in 80 - 90% der Fälle meist innerhalb eines Jahres Lungenmetastasen auf, denen der Patient erliegt (40). Gegenüber einer Strahlenbehandlung besteht beim Osteosarkom zwar keine Resistenz, jedoch werden enorm hohe Strahlendosen benötigt, so daß sie nur in besonderen Fällen zur Anwendung kommt (17). Die in jüngster Zeit zunehmend eingesetzte Chemotherapie führte zu einem deutlichen Anstieg der Überlebensraten (4).

Demzufolge setzt sich der Behandlungsplan im Klinikum Großhadern wie folgt zusammen:

- a) primäre Diagnostik unter Einschluß von Nativröntgen, Angiographie, Szintigraphie, Computer- bzw. Kernspintomographie und natürlich Probebiopsie mit histologischer Bestimmung der genauen Tumorart und des Malignitätsgrades.
- b) Wenn möglich sofortiger Beginn der Chemotherapie entsprechend der histologischen Begutachtung nach den entsprechenden Protokollen von Rosen, meist Rosen-T-10. Bei Kindern unter 14 Jahren erfolgt die Chemotherapie in der onkologischen Abteilung des von Haunerschen Kinderspitals. Dort kommt das COSS-Protokoll zur Anwendung, das sich im wesentlichen am Rosen-T-10-Protokoll orientiert.
- c) Operation mit nachfolgender Untersuchung des Tumors bezüglich des Regressionsgrades als Folge der präoperativen Chemotherapie.
- d) Postoperative Chemotherapie ebenfalls nach den Vorgaben der Rosen-Protokolle bzw. des COSS-Protokolls.
- e) Regelmäßige Kontrolluntersuchungen nach Abschluss der Therapie.

1.2. Patientenvorstellung.

Im Folgenden sollen die im beobachteten Zeitraum 1979 - 1987 aufgetretenen 16 Osteosarkomfälle kurz dargestellt werden.

Dabei soll sich die Reihenfolge der Fälle am Zeitpunkt des Auftretens der Fälle orientieren.

1. Patient:

G.G., W, 17 JAHRE, OSTEOSARKOM RECHTER RADIUS

Ende Juli 1979 traten erstmals Schmerzen im rechten Handgelenk auf. Mitte September trat eine Schwellung in diesem Bereich hinzu. Erstmalige Vorstellung beim Arzt Ende September 1979.

In der Szintigraphie vom Oktober 1979 ergab sich eine solitäre Mehrspeicherung im rechten distalen Radius von Q 21,8, die unter der präoperativen Chemotherapie mit 4 Cyclen Methotrexat (14 mg) und Vincristin bis zu einem Wert von Q 11,6 absank. Röntgen, Angiographie und Computertomogramm bestätigten den Befund und erbrachten zudem keinen Hinweis auf Metastasen.

Operation am 28.11.1979: En-bloc-Resektion und Span-implantation aus der rechten Tibia.

Die histologische Beurteilung ergab ein Osteosarkom mit deutlicher Knorpel- und Knochenneubildung und einem Regressionsgrad von IV-V nach Salzer-Kuntschik

Im Anschluß wurde eine weitere Chemotherapie nach dem Rosen-Schema bis zum Juli 1980 durchgeführt.

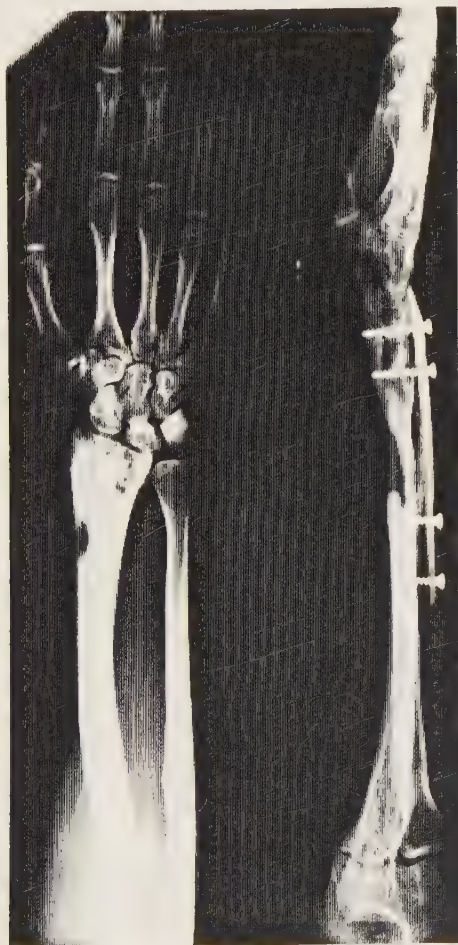
In der Folgezeit traten mehrfach Spontanfrakturen des implantierten Spanes auf, die zu neuerlichen Spanverpflanzungen führten. Zudem bildete sich ein Fistelgang der mittlerweile ausgeheilt ist. Auch der Span ist eingeeilt. Alle folgenden Kontrolluntersuchungen ergaben keinen Hinweis für ein Lokalrezidiv oder Metastasen (73 Monate postoperativ).

Staging: G1 T1 Mo

SURGICAL STAGING SYSTEM (SSS) nach Enneking (10): I A

Resektionsgrenze nach Enneking: weite Resektion

Abbildung (2): G.G., w, 17 Jahre, Osteosarkom rechter Radius, präoperativ und 4 Jahre postoperativ.



2. Patient:

G.W., M, 37 JAHRE, OSTEOSARKOM LINKER RADIUS

Im Januar 1980 wurde ein nicht ossifizierendes Knochenfibrom am linken distalen Radius entfernt und mit Spongiosa aufgefüllt. Im Dezember 1981 kam es zu einem fraglichen Rezidiv.

Bei der am 11.01.1982 durchgeführten PE wurde dann histologisch ein fibroblastisches Osteosarkom niederen Malignitätsgrades diagnostiziert.

Operation am 02.02.1982: En-bloc-Resektion des linken Radius, Spanimplantat aus der linken Tibia und Handgelenksarthrodese.

Es wurde keine Chemotherapie durchgeführt. Auch ergab sich kein Hinweis für bereits bestehende Metastasen.

Staging: G1 T2 Mo

SSS nach Enneking: I B

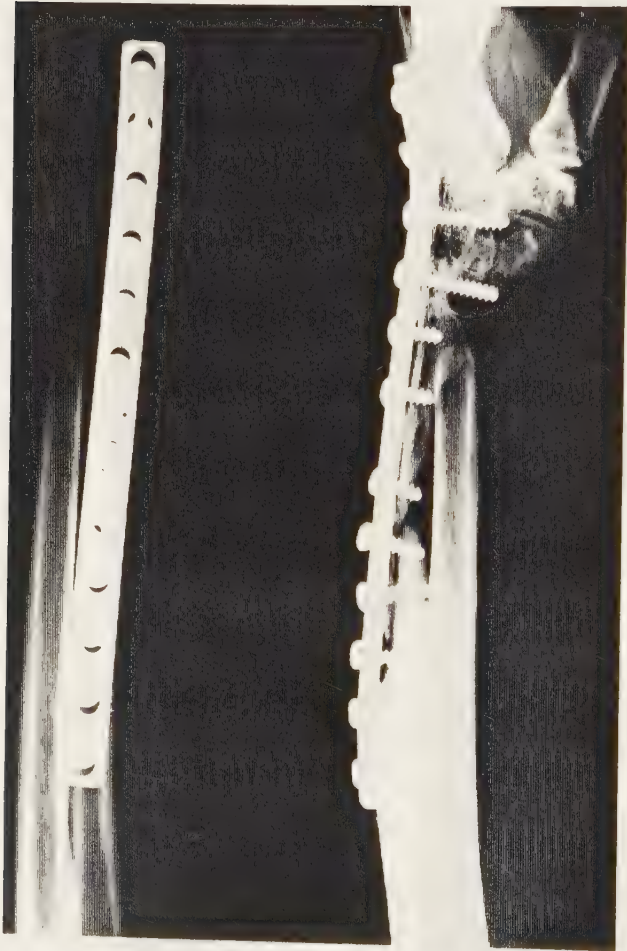
Resektionsgrenze: weite Resektion

Alle folgenden Kontrolluntersuchungen erbrachten keinen Hinweis für ein Lokalrezidiv oder Metastasen (60 Monate postoperativ)

Abbildung (3): G.W., 37 Jahre, Osteosarkom linker Radius, präoperativ.



Abbildung (4): G.W., 37 Jahre, Osteosarkom linker Radius,
10 Monate postoperativ.



3. Patient:

K.F., M, 12 JAHRE, OSTEOSARKOM RECHTE CLAVICULA

Im Oktober 1982 traten zum erstenmal belastungsabhängige Schmerzen und eine lokale Schwellung im Bereich der rechten Clavicula auf. Erstmalige Vorstellung beim Hausarzt im November 1982.

Lokalbefund: Tischtennisballgroßer, derber, nicht verschieblicher Tumor an der rechten Clavicula, kein Druckschmerz, keine tastbaren Lymphknoten. Im Röntgenbild zeigte sich ein exophytisch wachsender Tumor mit strahlig knochiger Struktur.

Sämtliche Laborparameter mit Ausnahme der alkalischen Phosphatase befanden sich im Normbereich (alk. Phosphatase: 556 u/ml).

Röntgen-Thorax und Skelett-Szintigraphie, CT und Sonographie brachten keinen Anhalt für eine Metastasierung.

Am 14.12.1982 wurde eine Probeexcision vorgenommen, die histologisch ein chondroblastisches Osteosarkom diagnostizieren ließ.

Vom 10.01.1983 bis 10.03.1983 wurde eine präoperative Chemotherapie mit Methotrexat, Bleomycin, Endoxan und Aktinomycin D durchgeführt.

Operation am 28.03.1983: Claviculaextirpation rechts.

Der histologische Bericht zeigte ein überwiegend chondroblastisch differenziertes Osteosarkom Grad I der Clavicula ohne Nachweis von regressiven Veränderungen infolge der Chemotherapie. Der postoperative Verlauf war komplikationslos. Im Anschluß daran wurde eine weitere Chemotherapiephase nach Rosen durchgeführt und im Juli abgeschlossen.

Staging: G1 T1 Mo

SSS nach Enneking: I A

Resektionsgrenze nach Enneking: Radikale Resektion

Bei sämtlichen folgenden Kontrolluntersuchungen (43 Monate postoperativ) wurde kein Anhalt für ein Rezidiv oder Metastasen gefunden. Der Patient ist voll belastbar und funktionell nicht eingeschränkt

Abbildung (5): K.F., m, 12 Jahre, Osteosarkom rechte Clavicula, präoperativ.

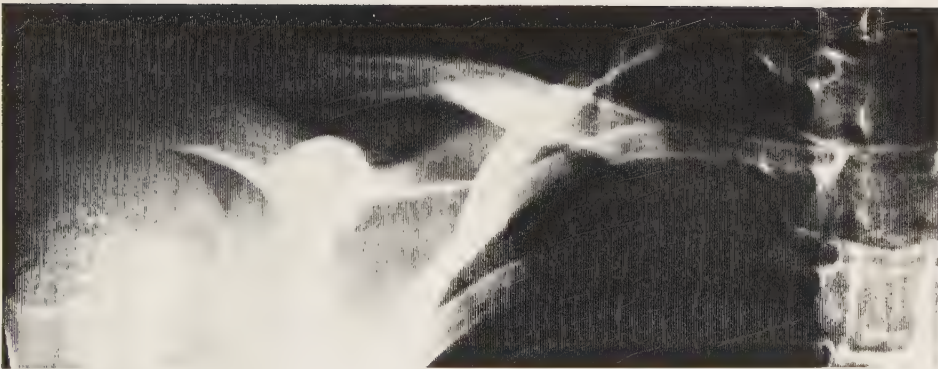
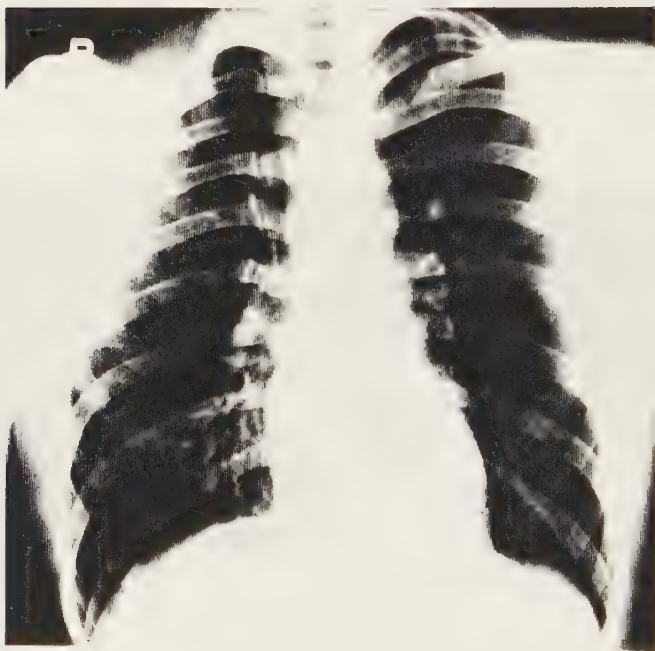


Abbildung (6): K.F., m, 12 Jahre, Osteosarkom rechte Clavicula, 53 Monate postoperativ.



4. Patient:

L.B., W, 15 JAHRE, OSTEOSARKOM LINKES DISTALES FEMUR

Seit Januar 1983 bestanden bei der Patientin Schmerzen und eine Schwellung im Bereich des linken Kniegelenks. Lokal war eine derbe Schwellung im Bereich der distalen Femur-metaphyse tastbar.

Am 4.2.1983 wurde eine Probeexcision entnommen, die ein Osteosarkom Grad II - III diagnostizieren ließ.

Praeoperativ wurde eine Chemotherapie modifiziert nach Rosen-T-7 und Rosen-T-10 durchgeführt, die von der Patientin gut vertragen wurde.

Operation am 27.04.1983: Oberschenkelamputation 10 cm im Gesunden.

Die histologische Aufarbeitung ergab folgenden Befund: In der Epiphyse liegender Tumor von 7,3 cm Länge und 2,5 cm Breite. Es handelt sich um ein anaplastisches Osteosarkom mit reaktiver Knochensklerose und Durchbruch der Kompakta. Das angrenzende Weichteilgewebe ist tumorfrei.

Wegen einer Wundinfektion mußte am 10.06.1983 eine Nach-amputation um 5 cm erfolgen.

Postoperativ wurde die Chemotherapie nach Rosen fortgeführt.

Staging: G2 T2 Mo

SSS nach Enneking: II B

Resektionsgrenze: weite Amputation

Alle folgenden Kontrolluntersuchungen (44 Monate postoperativ) erbrachten keinen Hinweis für ein Lokalrezidiv oder Metastasen.

Abbildung (7): L.B., w, 15 Jahre, Osteosarkom linkes distales Femur, präoperativ.



5. Patient:

Y.V., M, 16 JAHRE, OSTEOSARKOM LINKES DISTALES FEMUR

Der Patient kam im Juli 1983 mit einer faustgroßen derben Resistenz am linken distalen Femur zur Untersuchung. Dabei wurde im Rahmen der Röntgendiagnostik ein Lungenrundherd rechts basal festgestellt.

Die am 03.08.1983 entnommene Probeexcision aus dem linken Femur ergab ein überwiegend osteoblastisch, zum Teil auch chondroblastisch differenziertes Osteosarkom Grad II-III.

Nach Abschluß der praeoperativen Chemotherapie nach dem Rosen-T-10-Schema wurde am 29.09.1983 die Exartikulation im linken Hüftgelenk angeschlossen.

Die postoperative Chemotherapie richtete sich ebenfalls nach dem Rosen-T-10-Schema.

Am 16.03.1984 wurde eine Thorakotomie mit atypischer Resektion der primären Lungenmetastase durchgeführt.

Staging: G2 T2 M1

SSS nach Enneking: III

Resektionsgrenze: Radikale Exartikulation

Im weiteren Verlauf blieben alle Kontrolluntersuchungen bis Ende 1986 unauffällig. Anfang 1987 trat ein Rezidiv im kleinen Becken auf.

Bei der Kontrolluntersuchung im April 1987 wurden zudem mehrere Lungenmetastasen nachgewiesen.

Abbildung (8): Y.V., m, 16 Jahre, Osteosarkom linkes
distales Femur, präoperativ.



6. Patient:

T.M., W, 17 JAHRE, OSTEOSARKOM LINKES DISTALES FEMUR

Seit Anfang August 1983 bestand eine zunehmende Schwellung am linken distalen Oberschenkel und Schmerzen in diesem Bereich. Bei der Röntgenaufnahme des Thorax konnte eine primäre Metastase des nach der Probeexcision zunächst als Chondrosarkom eingestuften Tumors, nachgewiesen werden.

Operation am 02.11.1983: Rotationsplastik nach Borggreve

Der histologische Befund zeigte ein polymorphzelliges Osteosarkom mit erheblichen Kerngrößenschwankungen.

Die daraufhin durchgeführte Polychemotherapie richtete sich nach dem Rosen-T-10-Schema.

Eine Thorakotomie zur Resektion der primären Lungenmetastasen wurde ebenfalls durchgeführt.

Staging: G2 T2 Mo

SSS nach Enneking: III

Resektionsgrenze: weite Resektion

Ende 1984 kam es zu einem Rezidiv in Form einer Lungenmetastase.

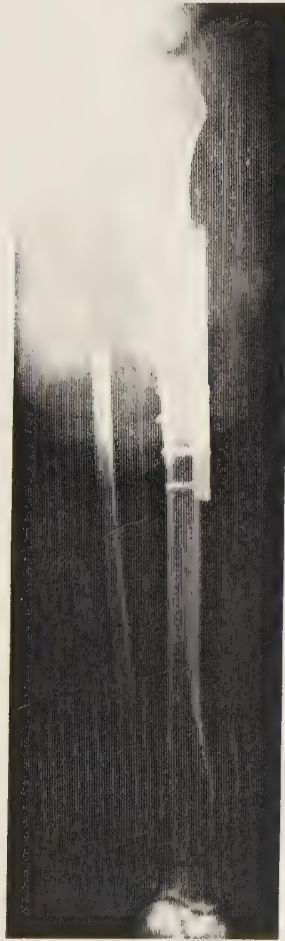
Im Januar 1985 zeigte das Computertomogramm eine Zunahme der Lungenveränderungen.

Die Patientin verstarb 1986 an den Folgen der multiplen Lungenmetastasen.

Abbildung (9): T.M., w, 17 Jahre, Osteosarkom linkes
distales Femur, präoperativ.



Abbildung (10): T.M., w, 17 Jahre, Osteosarkom linkes
distales Femur, 11 Monate postoperativ.



7. Patient:

F.F., M, 20 JAHRE, OSTEOSARKOM RECHTES DISTALES FEMUR

Seit etwa April 1984 bestand eine Schwellung und Schmerzen oberhalb des rechten Kniegelenks. Erster Arztkontakt Anfang Juli beim Internisten, der eine Salbentherapie verordnete. Mitte Juli wurde bei einem Orthopäden eine Röntgenaufnahme gemacht, die zur Verdachtsdiagnose maligner Tumor führte. Lokal war ein etwa faustgroßer, nicht verschieblicher Tumor von derber Konsistenz tastbar.

Die Probeexcision vom 30.07.1984 ergab folgenden Befund: Teils chondroblastisch, überwiegend osteoblastisch differenziertes Osteosarkom mit ausgedehnter Weichteilinfiltration und spontanen Tumornekrosen.

Praeoperativ wurden vier Zyklen hochdosierter Methotrexat-Therapie durchgeführt, die zu einer deutlichen Partialremission des Tumors führten.

Operation am 20.09.1984: Rotations-Plastik nach Borggreve.

Die histologische Aufarbeitung ergab ein partiell devitalisiertes juxtacorticales Osteosarkom Grad II mit knotiger intramedullärer Ausbreitung und Invasion ins Muskelgewebe. Da über 10% vitales Tumorgewebe vorhanden war, handelte es sich um einen "Bad Responder".

Bis Juli 1985 wurden mehrere Zyklen adjuvanter Chemotherapie nach Rosen durchgeführt.

Staging: G2 T2 Mo

SSS nach Enneking: II B

Resektionsgrenze: weite Resektion

Im Oktober 1985 trat eine 5 x 10 cm große regionale Lymphknotenmetastase im kleinen Becken auf, die inoperabel war und nach operativer Verkleinerung palliativ bestrahlt wurde.

Im Januar 1986 verstarb der Patient an den Folgen des Rezidives und der zusätzlich aufgetretenen Lungenmetastasen.

8. Patient:

K.L.,M, 28 JAHRE, OSTEOSARKOM LINKES DISTALES FEMUR

Seit Anfang Oktober 1984 entwickelte sich eine schmerzlose Schwellung im Bereich der distalen Außenseite des linken Oberschenkels. Erstmaliger Arztkontakt noch im selben Monat. Die im Bundeswehrkrankenhaus München durchgeführte Diagnostik mit Röntgen, Knochenszintigramm und Computertomogramm erbrachte den dringenden Verdacht auf ein Osteosarkom, jedoch keinen Anhalt für weitere maligne Herde. Ende November 1984 wurde in Großhadern eine Probebiopsie entnommen.

Die Histologie erbrachte einen dysplastischen Geflechtknochen ohne sicher malignes Gewebe, jedoch den Verdacht auf ein juxtacorticales Osteosarkom.

Daraufhin wurde am 27.11.1984 eine Tumorausräumung vorgenommen. Intraoperativ zeigte sich ein mannsfaustgroßer Tumor, von Condylus lat. femoris bis zum distalen Femurdrittel reichend, der an einigen Stellen die Corticalis und an mehreren Stellen das Knochenmark infiltrierte.

Die histologische Aufarbeitung ergab folgenden Befund: Teils fibroblastisch differenziertes Osteosarkom gut vereinbar mit einem juxtacorticalen Osteosarkom. Die Tumorränder waren nicht tumorfrei.

Präoperativ wurde dann vom 15.01.1985 bis 05.02.1985 eine hochdosierte Methotrexat-Therapie durchgeführt.

Operation am 14.02.1985: Rotationsplastik nach Borgreve Absetzungsrän der 25 cm proximal und 15 cm distal des medialen Kniegelenkspaltes.

Am 15.03.1985 wurde die Chemotherapie mit Adriblastin fortgeführt, bis es im Dezember 1985 unter Cis-Platin zu einem akuten Nierenversagen kam.

Staging: G1 T1 Mo

SSS nach Enneking: I B

Resektionsgrenze nach Enneking: weite Resektion

Alle nachfolgenden Kontrolluntersuchungen (22 Monate postoperativ) ergaben keinen Hinweis auf ein Lokalrezidiv oder Metastasen.

Der Patient kommt mit der Borgreve-Plastik und der prothetischen Versorgung gut zurecht.

Abbildung (11): K.L., m, 28 Jahre, Osteosarkom linkes
distales Femur, präoperativ.

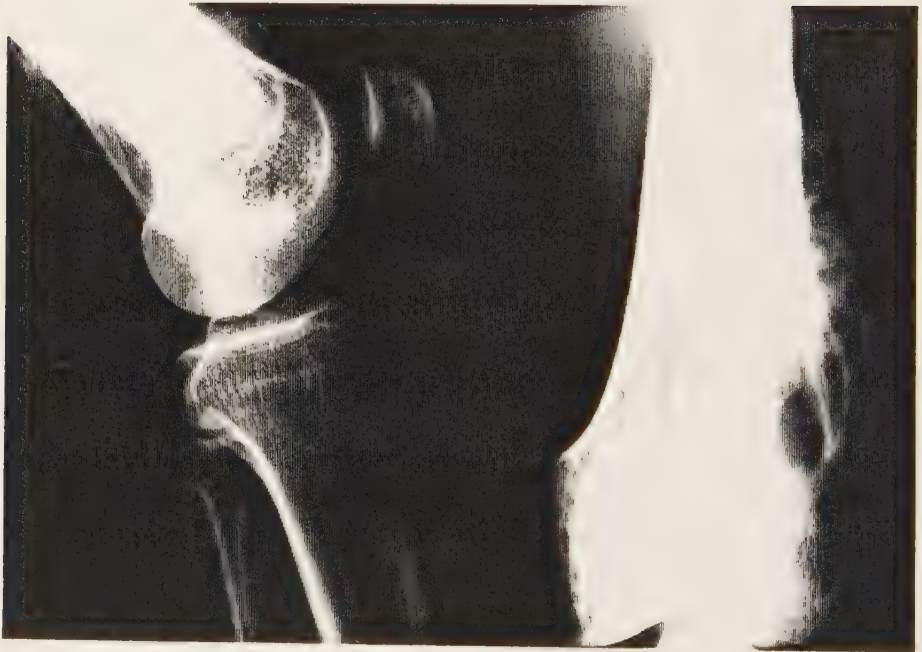
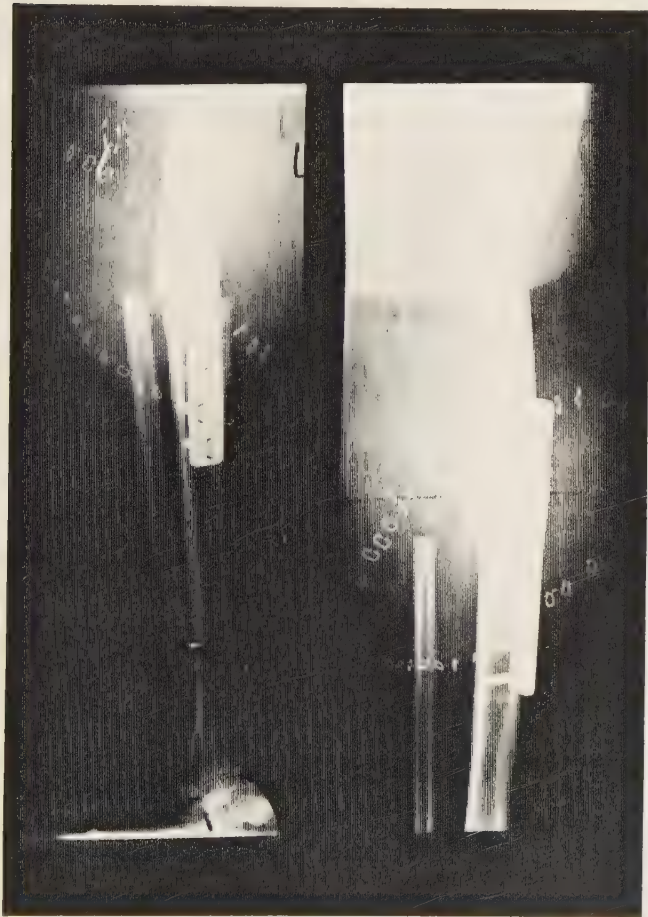


Abbildung (12): K.L., m, 28 Jahre, Osteosarkom linkes
distales Femur, direkt postoperativ.



9. Patient:

B.M., M, 12 JAHRE, OSTEOSARKOM LINKES FEMUR

Bei dem Patienten wurde am 05.12.1984 wegen des Verdachts auf einen Tumor eine Probeexcision aus dem linken Femur entnommen.

Die histologische Aufarbeitung ergab ein undifferenziertes und kleinzellig differenziertes Osteosarkom Grad III - IV.

Nach Abschluß der praeoperativen Chemotherapie wurde am 21.03.1985 eine Rotationsplastik nach Borggreve durchgeführt.

Histologie des Resektats: "Bad Responder" Grad IV - V nach Salzer-Kuntschik, Resektionsränder nicht sicher tumorfrei.

Aufgrund der Histologie erfolgte am 03.04.1985 die Resektion des verbliebenen proximalen Femurs und die Implantation einer Tumorprothese in die Tibia.

Daran schloß sich die adjuvante Chemotherapie, abgeändert entsprechend dem Ansprechen auf Methotrexat, an .

Im August 1985 trat unter der Chemotherapie eine Metastase im linken proximalen Humerus auf. Dies führte zu einer erneuten Änderung der Chemotherapie, jedoch ohne den gewünschten Erfolg.

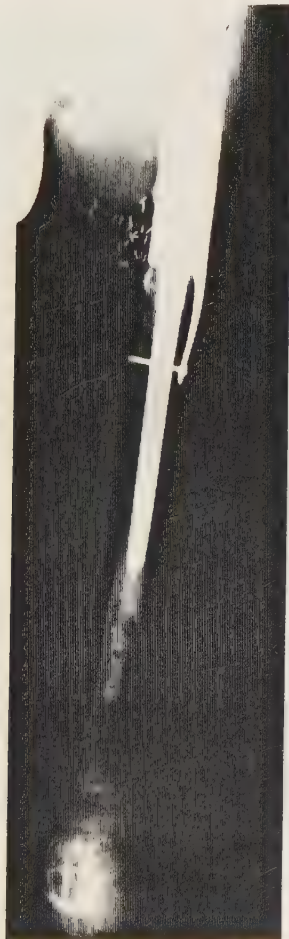
Staging: G2 T2 Mo

SSS nach Enneking: II B

Resektionsgrenze: zuerst intraläsional, dann weite Resektion

Der Zustand des Patienten verschlechterte sich zunehmend.
Er verstarb 1986.

Abbildung (13): B.M., m, 12 Jahre, Osteosarkom linkes
Femur, 9 Monate postoperativ.



10. Patient:

F.C., M, 19 JAHRE, OSTEOSARKOM RECHTES DISTALES FEMUR

Im April 1985 trat erstmals ein Bewegungsschmerz im Bereich des rechten Kniegelenks auf. Wegen des Verdachts auf ein malignes Geschehen wurde am 05.07.1985 eine Probeexcision vorgenommen, die folgendes Ergebnis erbrachte: zum Teil mäßig, zum Teil unterschiedlich differenziertes, überwiegend osteoplastisches, z.T. chondroblastisches und herdförmig riesenzellreiches Osteosarkom Grad II - III.

Ebenfalls entnommene inguinale Lymphknoten zeigten lediglich eine immunologische Reaktion auf den Malignomabfluß, jedoch keinen Hinweis auf eine Absiedlung.

Präoperativ wurde eine hochdosierte Methotrexat-Therapie mit Leukovorin Rescue mit insgesamt 4 Zyklen durchgeführt, die jedoch zu keiner wesentlichen Tumorreduktion führte.

Operation am 21.08.1985: Hüftgelenksexartikulation des rechten Beines.

Anschließend wurde die adjuvante Chemotherapie nach Rosen eingeleitet die komplikationslos durchgeführt werden konnte.

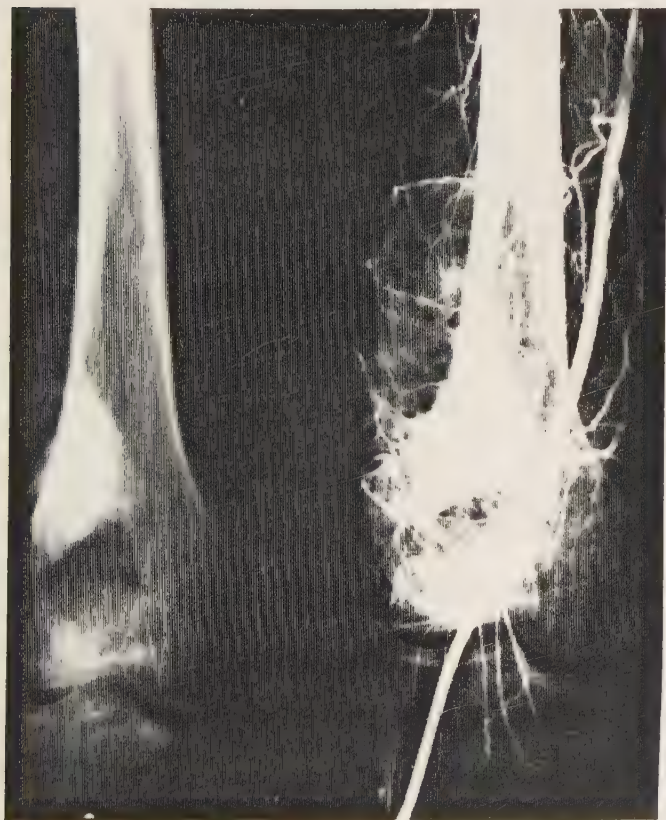
Staging: G2 T2 Mo

SSS nach Enneking: II B

Resektionsgrenze: radikale Exartikulation

Alle folgenden Kontrolluntersuchungen (16 Monate postoperativ) zeigten ein funktionell befriedigendes Ergebnis und erbrachten keinen Hinweis für ein Lokalrezidiv oder Metastasen.

Abbildung (14): F.C., m, 19 Jahre, Osteosarkom rechtes distales Femur, präoperativ.



11. Patient:

B.W., M, 23 JAHRE, OSTEOSARKOM LINKER HUMERUS

Bei dem Patienten bestanden seit Juli 1985 Schmerzen, eine lokale Schwellung und Überwärmung am linken proximalen Oberarm. Der noch im selben Monat aufgesuchte Hausarzt verschrieb zunächst eine Rheumasalbe.

Eine Anfang September durchgeführte Röntgenkontrolle zeigte einen Tumor, der sich in der Kernspintomographie als 5 x 4 cm großer ossärer Tumor mit großer Weichteilausdehnung darstellen ließ.

Die bei der Probeexcision am 24.09.1985 entnommene Histologie ergab ein gering differenziertes teils fibroblastisches Osteosarkom.

Weitere maligne Herde konnten ausgeschlossen werden.

Praeoperativ wurde die adjuvante Chemotherapie nach dem Rosen-T-10-Schema eingeleitet, die zu einer klinischen Verkleinerung des Tumors und zu einem Rückgang der Rötung und Überwärmung führte.

Im Anschluß daran wurde eine Interscapulo-thorakale Amputation links durchgeführt.

Die weitere Chemotherapie richtete sich ebenfalls nach dem Rosen-T-10-Schema.

Staging: G2 T2 Mo

SSS nach Enneking: II B

Resektionsgrenze: Radikale Amputation

Alle weiteren Kontrolluntersuchungen (15 Monate postoperativ) erbrachten keinen Hinweis für ein Lokalrezidiv oder Metastasen.

Abbildung (15): B.W., m, 23 Jahre, Osteosarkom linker Humerus, präoperativ.

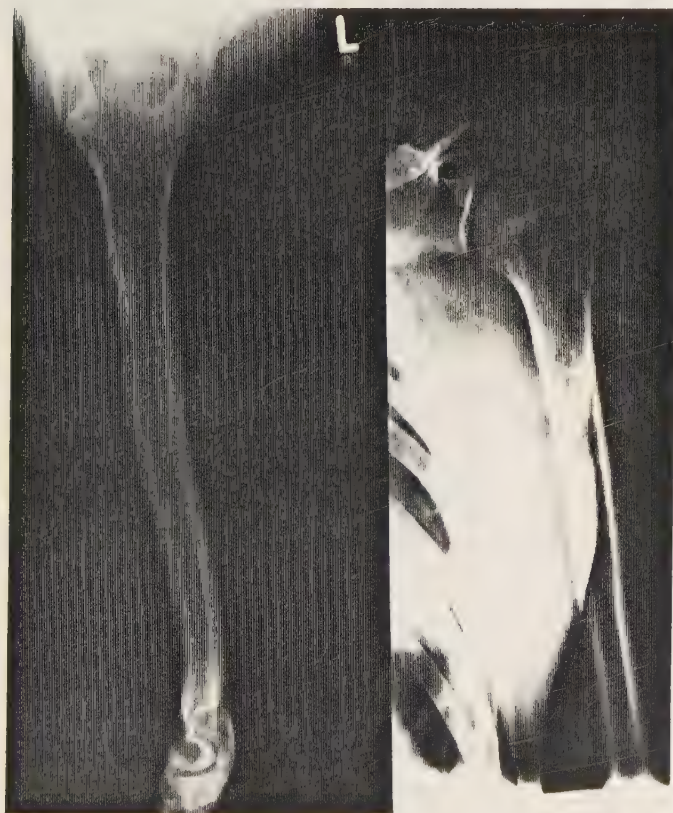
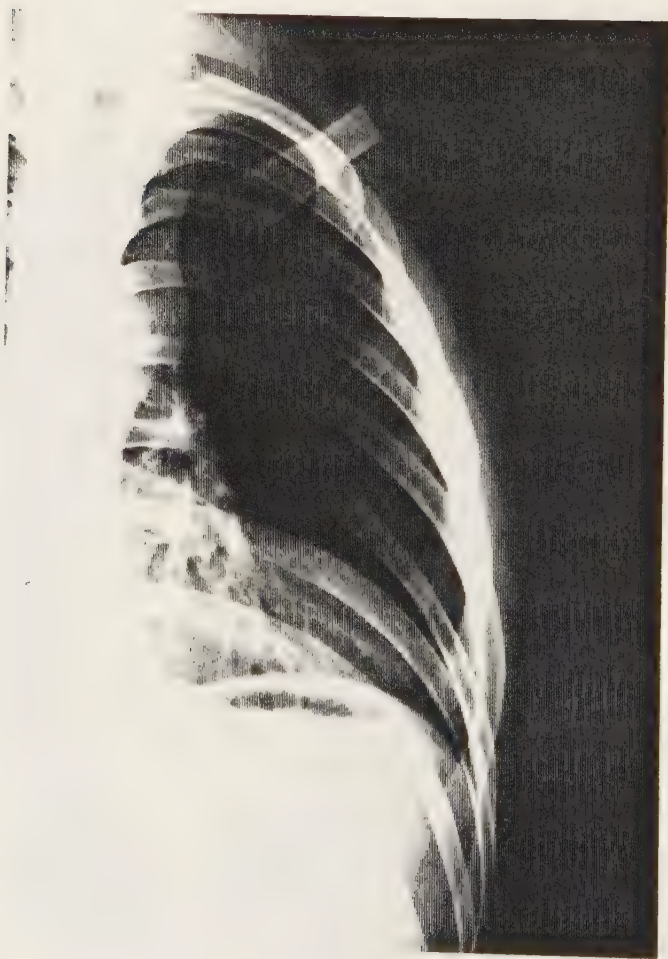


Abbildung (16): B.W., m, 23 Jahre, Osteosarkom linker Humerus, 3 Monate postoperativ.



12. Patient:

F.S.: M, 17 JAHRE, OSTEOSARKOM RECHTER TIBIAKOPF

Im August 1985 erstmals Auftreten von Schmerzen und einer leichten Schwellung im rechten Kniegelenk nach größerer Belastung. Die am 12.09.1985 entnommene Probeexcision ergab folgenden histologischen Befund:

Gering bis mäßig differenziertes, zum Teil kleinzelliges anaplastisches, zum Teil riesenzellreiches osteogenes Sarkom Grad III.

Röntgen, CT und Sonographie ergaben keinen Hinweis auf Absiedlungen.

Praeoperativ wurde ein Zyklus hochdosiertes Methotrexat verabreicht. Es zeigte sich keine signifikante Rückbildung des Tumors.

Operation am 15.10.1985: Oberschenkel-Amputation rechts

Die postoperative Chemotherapie adjuvant nach Rosen-T-10 entsprechend dem Ansprechen von Methotrexat, konnte erst mit Verzögerung eingeleitet werden, da Wundheilungsstörungen auftraten.

Staging: G2 T2 Mo

SSS nach Enneking: II B

Resektionsgrenze: Radikale Amputation

Alle folgenden Kontrolluntersuchungen (14 Monate postoperativ) ergaben keinen Hinweis für ein Lokalrezidiv

13. Patient:

D.M., W, 38 JAHRE, OSTEOSARKOM RECHTES OS ILEUM

Bei der Patientin wurde 1981 als Zufallsbefund bei einem Infusionsurogramm ein faustgroßer Knochenprozeß im rechten Beckenkamm entdeckt. Ende 1985 traten bei bisher gleichbleibenden Kontrolluntersuchungen erstmals Schmerzen und eine Vergrößerung auf. Eine durchgeführte Computertomographie ergab eine erheblich Weichteilvermehrung (8 x 9 x 10 cm). Ansonsten ergab sich kein Hinweis auf weitere maligne Herde.

Am 12.12.1985 wurde eine Probebiopsie entnommen deren Histologie jedoch kein eindeutiges Ergebnis erbrachte. Differentialdiagnostisch kamen ein Fibrosarkom, bzw. ein fibroblastisches Osteosarkom in Frage. Aus diesem Grund wurde auf eine praeoperative Chemotherapie verzichtet.

Da die Patientin eine radikale Operation ablehnte wurde am 15.01.1986 eine Teilresektion des Os ileum durchgeführt.

Histologischer Befund: sogenanntes zentrales, niedermalignes, überwiegend fibroblastisch differenziertes Osteosarkom, nicht sicher im Gesunden entfernt.

Postoperativ schloß sich eine Strahlentherapie an.

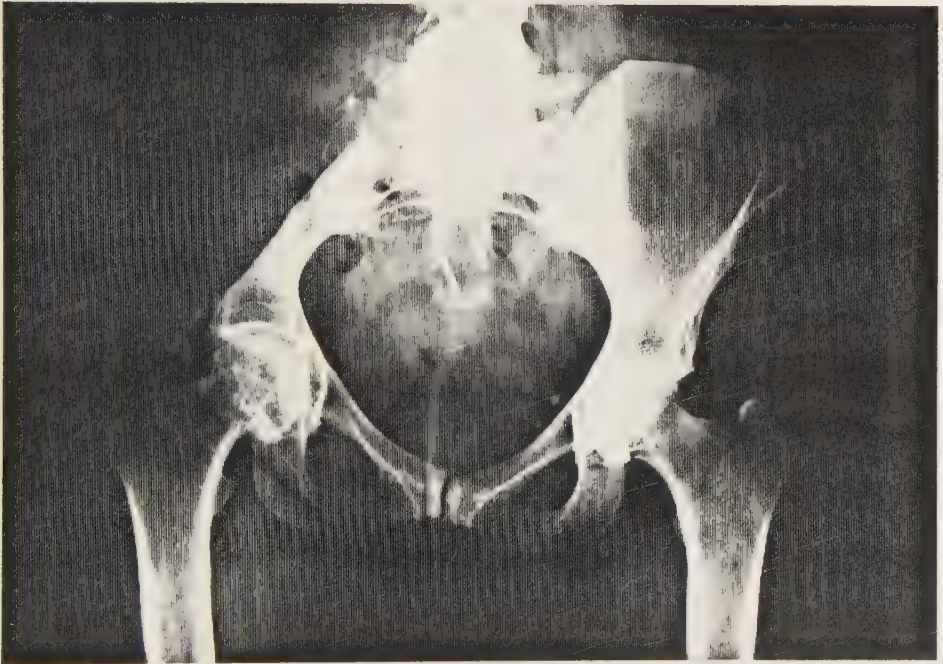
Staging: G1 T2 Mo

SSS nach Enneking: I B

Resektionsgrenze: marginale Resektion

Alle nachfolgenden Kontrolluntersuchungen (11 Monate postoperativ) erbrachten keinen Hinweis für ein Rezidiv oder Metastasen. Die Patientin ist subjektiv beschwerdefrei und kommt funktionell mit einer Vollbelastung des rechten Beines gut zurecht.

Abbildung (17): D.W., w, 38 Jahre, Osteosarkom rechtes Os ileum, 1 Jahr postoperativ.



14. Patient:

K.A., M, 21 JAHRE, OSTEOSARKOM LINKES FEMUR

Im Dezember 1985 frakturierte nach einem minimalen Trauma der linke Oberschenkel. Nachdem zwei aufeinanderfolgende Probeexcisionen jeweils das Ergebnis juvenile Knochencyste erbrachten, entschloß man sich zur Osteosynthese. Im Januar 1986 wurde der Patient erstmals in der Orthopädischen Klinik Großhadern vorstellig, wo man eine dritte Probeexcision durchführte, die histologisch ein typisches teleangiektatisches Osteosarkom zeigte, woraufhin eine praeoperative Chemotherapie mit hochdosierten Methotrexat eingeleitet wurde. Bei den Voruntersuchungen ergab sich kein Hinweis auf weitere maligne Herde.

Operation am 18.03.1986: Exartikulation linke Hüfte.

Histologie des linken Beines: Ausgedehnt infiltrierendes und destruierendes teleangiektatisches Osteosarkom. Tumorgroße 15 x 9 cm. Größtenteils undifferenziert bis kleinzellig, teils spindelzellig und herdförmig mit zahlreichen osteoklastären Riesenzellen. "Bad Responder" (10 - 50% vitales Tumorgewebe) nach Salzer-Kuntschik Grad IV.

Postoperativ wurde die Chemotherapie nach dem Rosen-T-10a Schema durchgeführt.

Staging: G2 T2 Mo

SSS nach Enneking: II B

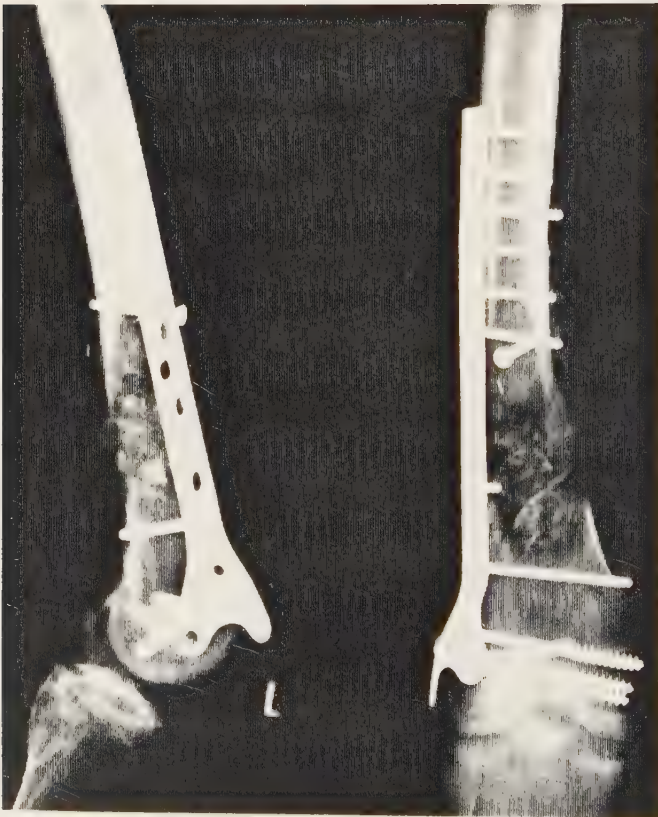
Resektionsgrenze: Radikale Exartikulation

Am 17.07.1986 traten erstmals bei der Röntgenkontrolle des Thorax multiple intrapulmonale Rundherde auf, die sich bis bis zum Dezember 1986 weiter vermehrten.

Abbildung (18): K.A., m, 21 Jahre, Osteosarkom linkes Femur, präoperativ, pathologische Fraktur.



Abbildung (19): K.A., m, 21 Jahre, Osteosarkom linkes Femur, nach Osteosynthese der pathologischen Fraktur und Probeexzision.



15. Patient:

H.F., M, 19 JAHRE, OSTEOSARKOM RECHTE PROXIMALE TIBIA

Seit November 1985 bestanden Schmerzen im Bereich des rechten Kniegelenks. Erstmaliger Arztkontakt im Januar 1986 mit Verordnung einer Salbentherapie. Im Februar 1986 wurde bei der szintigraphischen Kontrolle eine Mehrspeicherung (Q 8,21) in der rechten proximalen Tibia festgestellt.

Histologischer Befund der am 07.02.1986 durchgeführten Probebiopsie:

Überwiegend fibroblastisch und chondroblastisch differenziertes Osteosarkom Grad I, nekrotische Anteile eines osteoblastisch differenzierten Osteosarkoms mit ausgedehnten Tumor- und Knochennekrosen.

Präoperativ wurde eine hochdosierte Methotrexat-Behandlung durchgeführt, die Ende Februar wegen Kreatinin-Anstiegs abgebrochen werden mußte.

Operation am 13.03.1986: Oberschenkelamputation

Histologie des Amputats: Ca. 3 x 4 cm großer, relativ scharf begrenzter Tumor 3,5 cm vom Kniegelenksspalt entfernt. Femur nicht betroffen, Weichteilinfiltration.

Beurteilung der Chemotherapie: Fibroblastischer Anteil resistent, Chondroblastischer Anteil weitgehend nekrotisch. Regressionsgrad nach Salzer-Kuntschik IV - V.

Am 01. 04. 1986 mußte wegen Wundheilungsstörungen eine Nachamputation erfolgen.

Postoperativ wurde die weitere Chemotherapie nach dem Rosen-T-10 a - Protokoll eingeleitet.

Staging: G1 T2 M0

SSS nach Enneking: I B

Resektionsgrenze: Radikale Amputation

Alle folgenden Kontrolluntersuchungen (7 Monate postoperativ) erbrachten keinen Hinweis für ein Lokalrezidiv oder Metastasen.

16. Patient

W.J., M, 52 JAHRE, OSTEOSARKOM LINKE DISTALE TIBIA

Der Patient verspürte seit September 1985 immer wieder wechselnd starke Schmerzen im linken distalen Unterschenkel. Im Juni 1986 wurde erstmals eine Röntgenaufnahme des linken Unterschenkels angefertigt, woraufhin der behandelnde Orthopäde den Patienten mit dem Verdacht auf einen Tumor in die Orthopädische Klinik überwies.

Die hier durchgeführten Untersuchungen wie Computertomographie und Skelettszintigraphie bestätigten den Verdacht, so daß im Juli 1986 eine Probebiopsie entnommen wurde. Dabei konnte die histologische Diagnose eines Osteosarkoms gestellt werden. Es wurde kein Anhalt für weitere maligne Herde gefunden.

Operation am 04.08.86: Oberschenkelamputation rechts.

Histologie des Amputats: ausgedehnt infiltrierendes Osteosarkom Grad III-IV mit osteoblastischer, fibroblastischer und teils fibrohistiozytärer Differenzierung, 10-20% vitales Tumorgewebe.

Bei dem Patienten wurde keine Chemotherapie durchgeführt.

Staging: G2 T2 M0

SSS nach Enneking: II B

Resektionsgrenze: radikale Amputation

Die folgenden Kontrolluntersuchungen waren bis zum November 1987 unauffällig. Bei der letzten Kontrolluntersuchung (15 Monate postoperativ) wurden jedoch Lungenmetastasen festgestellt.

Abbildung (20): W.J., m, 52 Jahre, Osteosarkom rechte distale Tibia, präoperativ.



1.3. Auswertung Osteosarkom

Bei den oben dargestellten 16 Fällen handelt es sich um sämtliche Neuerkrankungen, die im Zeitraum 1979-1987 in der Orthopädischen Klinik vorstellig wurden.

Mit Ausnahme von 3 Patienten erhielten alle Patienten eine adjuvante Chemotherapie, meist nach dem ROSEN-Protokoll. Eine Patientin erhielt eine postoperative Strahlenbehandlung.

Bei zwei der sechzehn Patienten lagen bereits bei Diagnosestellung primäre Metastasen vor. In einem weiteren Fall wurde eine radikale Operation abgelehnt, so daß man sich zu einer postoperativen Strahlentherapie entschloß. Bei einem Patienten wurde die primär als Folge einer juvenilen Knochenzyste eingestufte Fraktur zuerst osteosynthetisch versorgt, was zu einer erheblichen Verzögerung der Therapie führte.

Somit verbleiben zehn Fälle, die die Beobauungskriterien der Therapieprotokolle der KOOPERATIVEN OSTEOSARKOMSTUDIE DER GESELLSCHAFT FÜR PADIATRISCHE ONKOLOGIE, COSS-77 und COSS-80 erfüllen. (26)

Im folgenden soll zum einen eine Gesamtauswertung aller aufgetretenen Fälle ungeachtet irgendwelcher Ausschlusskriterien, zum anderen eine getrennte Auswertung für die oben genannten, mit COSS-82 vergleichbaren, zehn Fälle erfolgen.

1.3.1 Gesamtauswertung Osteosarkom

Zwölf der 16 Patienten waren männlich, vier weiblich. Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 20 Jahre.

Elf der Fälle betrafen die unteren Extremitäten, vier die oberen Extremitäten und ein Fall das Becken.

Acht Fälle wurden gemäß der Einteilung von ENNEKING (10) radikal operiert, sechs weit reseziert bzw. amputiert, ein Fall intraläsional und ein Fall marginal reseziert. Von den 16 beobachteten Patienten wurden 13 einer adjuvanten Chemotherapie zugeführt, in einem Fall wurde eine postoperative Strahlentherapie durchgeführt.

Bei zwei Patienten mußten bereits bei der Diagnosestellung primäre Metastasen festgestellt werden.

Am Ende des Beobachtungszeitraums waren zehn Patienten krankheitsfrei, drei Patienten verstarben und drei weitere entwickelten Lungenmetastasen.

Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über das beobachtete Patientengut.

Tabelle 8:

Zahl d. Patienten	16
Männlich : Weiblich	12 : 4
Durchschnittsalter	20 Jahre
primäre Metastasen	2
Tumoren d. oberen Extremität	4
Tumoren d. unteren Extremität	11
Tumoren des Rumpfes	1
Resektionsgrenze bei Operation	
Radikal	8
Weit	6
Intraläsional	1
Marginal	1
Patienten mit adj. Chemotherapie	13

Tabelle 9 gibt einen Überblick über die Zahl der krankheitsfreien Patienten bezüglich verschiedener Beobachtungskriterien.

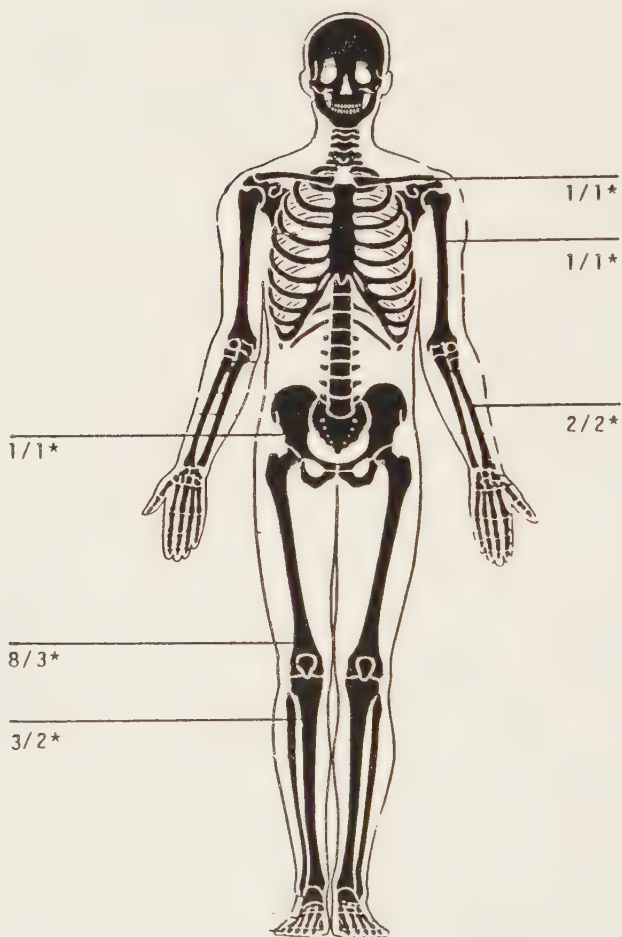
Tabelle 9:

	Gesamtzahl	Krankheitsfrei
männlich	12	7
weiblich	4	3
Alter		
0 - 11	0	0
12 - 15	3	2
16 - 19	6	4
20 - 30	3	2
> 30	4	2
Lokalisation		
Femur	8	3
Tibia	3	2
Radius	2	2
Becken	1	1
Humerus	1	1
Clavicula	1	1
Tumorgrad		
I A	2	2
I B	4	4
II A	0	0
II B	8	4
III	2	0
Operation		
Radikal	7	5
Weit	6	4
Intraläsional	1*	0
Marginal	1	1

* Nach Vorliegen der Histologie weit nachreseziert.

Von acht radikal operierten Patienten entwickelten drei Lungenmetastasen, von den sechs weit resezierten bzw. amputierten entwickelte ein Patient Lungenmetastasen, bei einem Zweiten kam es zu einem Lokalrezidiv. Jeweils ein Patient der radikal bzw. weit amputierten Patienten hatte allerdings bereits primäre Lungenmetastasen.

Abbildung (21) : Lokalisation der Osteosarkome
Gesamtauswertung



* = 1987 krankheitsfrei

GESAMTAUSWERTUNG OSTEOSARKOM

Abb. 62: Zahl der Neuerkrankungen/Jahr

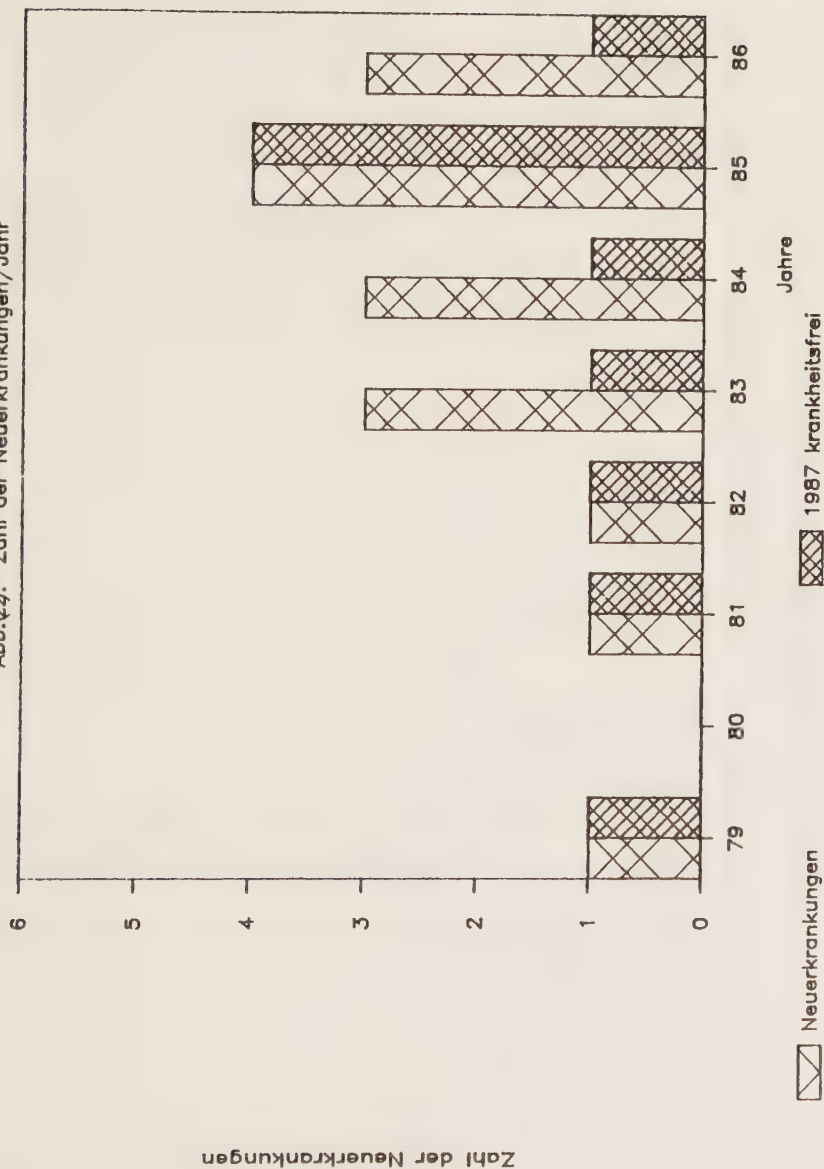


Abb. (23) Aufstellung der Metastasen/Rezidive

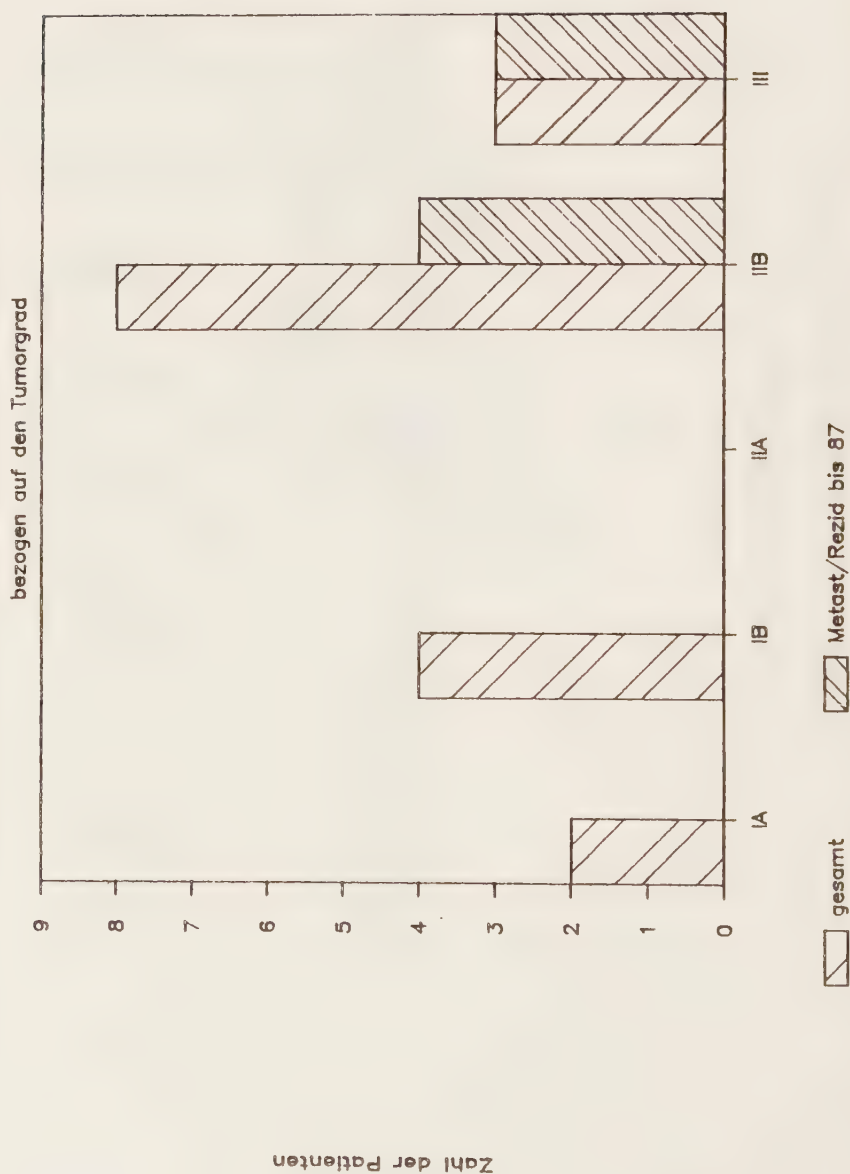


Abb.(24): Aufschlüsselung der Metastasen

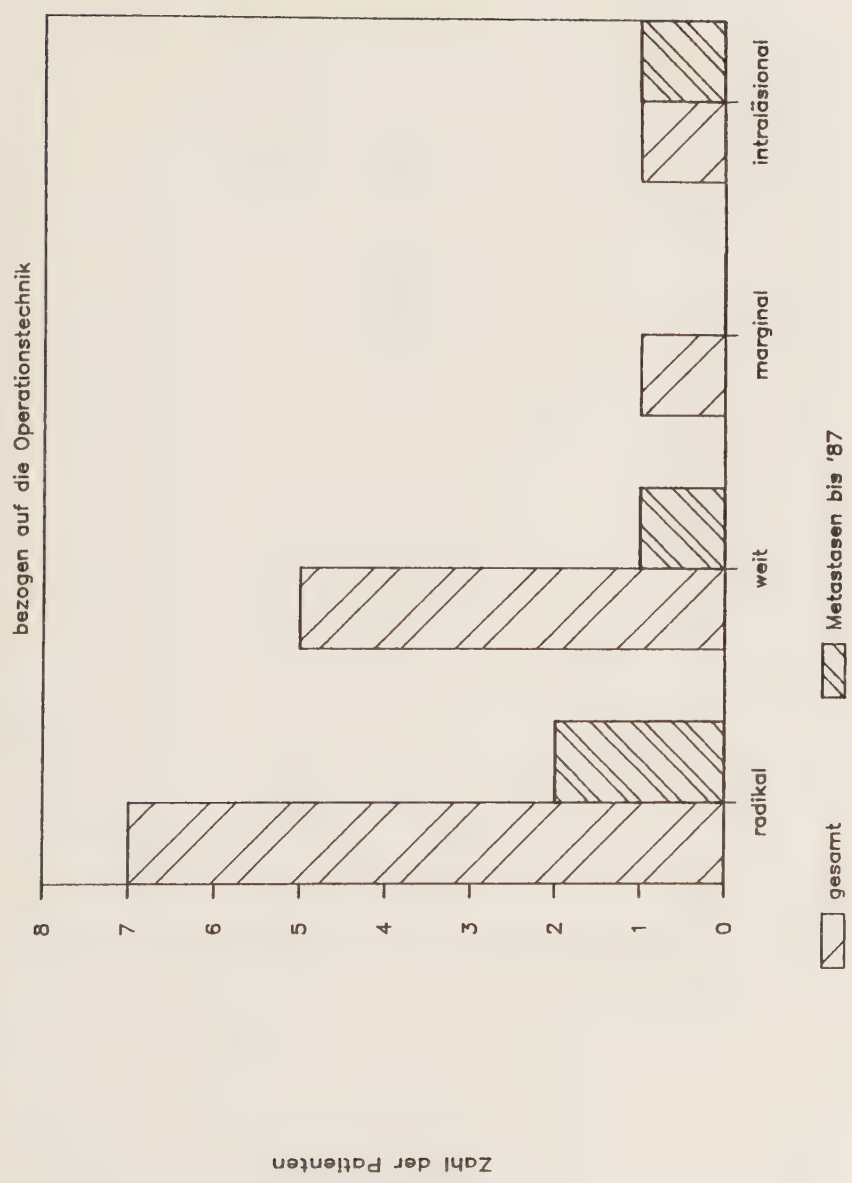


Abbildung (25): Life-table-Analyse für rezidivfreies Überleben
Vergleich der Patienten bezüglich des Tumorgades

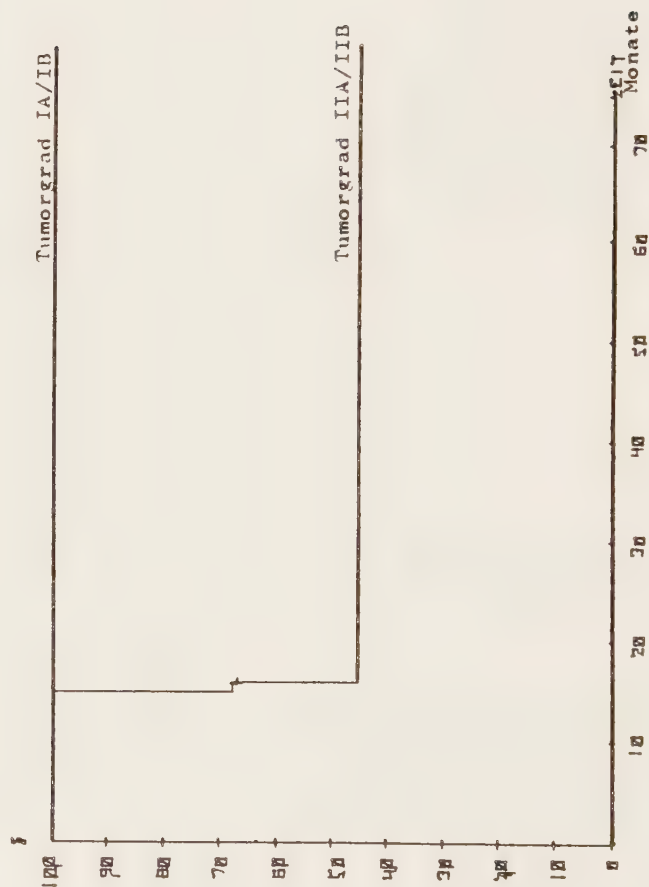


Abbildung (26): Life-table-Analyse für rezidivfreies Überleben
 Vergleich der Patienten bezüglich der Operations-
 methode

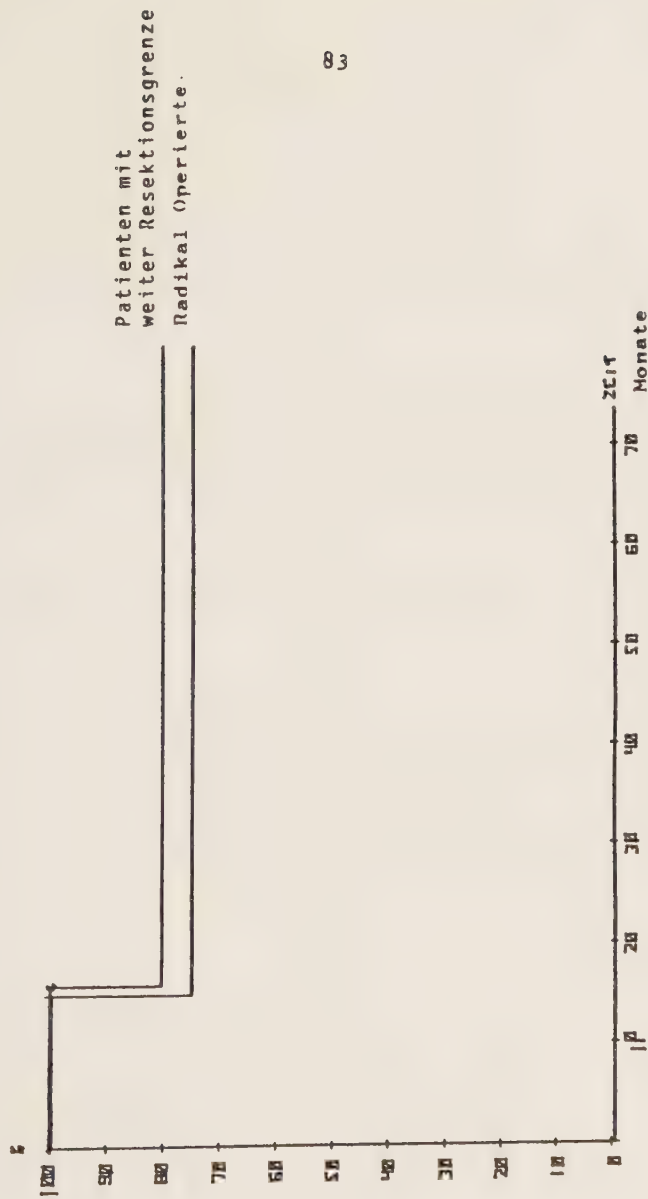


Abbildung (27): Life-table-Analyse für rezidivfreies Überleben
sämtlicher Osteosarkom-Fälle



1.3.2 Auswertung der mit den COSS-Studien vergleichbaren Patienten

Bei den vergleichbaren Fällen handelt es sich um zehn Patienten, von denen acht männlich und zwei weiblich sind. Das Durchschnittsalter der Patienten beträgt 20 Jahre.

Acht der Tumoren betrafen die untere Extremität, zwei die obere Extremität.

Alle zehn Patienten wurden operiert, fünf davon radikal, vier weit reseziert bzw. amputiert, einer zuerst intra-läsional, nach Vorliegen der Histologie dann weit nach-reseziert. Ebenfalls alle zehn Patienten wurden der adjuvanten Chemotherapie nach dem ROSEN-Protokoll zugeführt.

Folgende Tabelle gibt einen Überblick über das Patientengut.

Tabelle 10:

Zahl d. Patienten	10
Männlich : Weiblich	8 : 2
Durchschnittsalter	20 Jahre
Tumoren d.oberen Extremität	3
Tumoren d.unteren Extremität	7
Resektionsgrenze bei Operation	
Radikal	5
Weit	4
Intraläsional	1

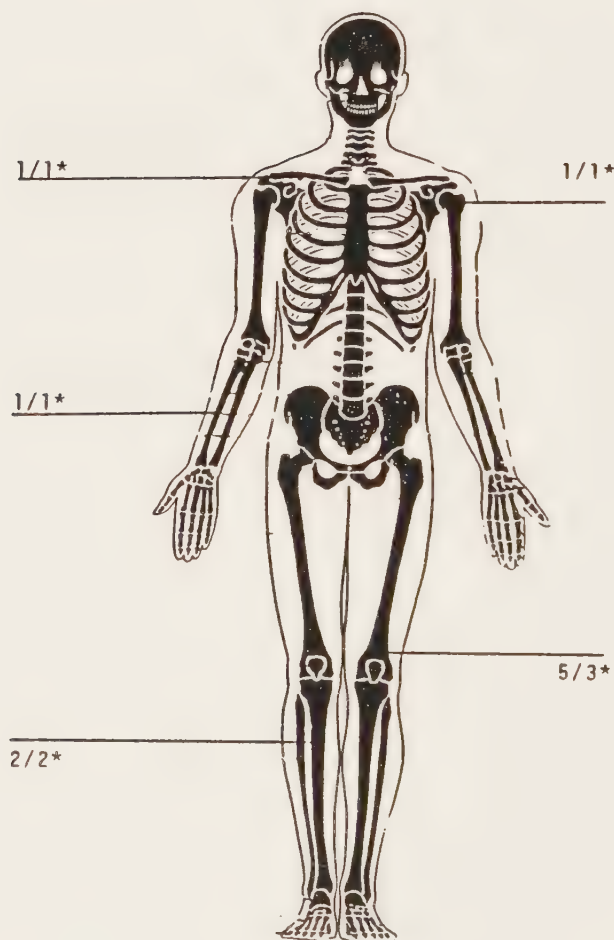
Tabelle 11 gibt einen Überblick über Krankheitsfreie Patienten bezogen auf bestimmte Beobachtungskriterien.

Tabelle 11:

	Gesamtzahl	Krankheitsfrei
männlich	8	6
weiblich	2	2
Alter		
0 - 11	0	0
12 - 15	3	2
16 - 19	5	4
20 - 30	2	2
> 30	0	0
Lokalisation		
distaler Femur	5	3
Tibia	2	2
Radius	1	1
Humerus	1	1
Clavicula	1	1
Tumorgrad		
I A	2	2
I B	2	2
II A	0	0
II B	6	4
III	0	0
Operation		
Radikal	5	5
Weit	4	3
Intraläsional	1	0

Alle sechs radikal operierten Patienten blieben über den Beobachtungszeitraum krankheitsfrei. Einer der weit resezierten entwickelte ein Lokalrezidiv und verstarb an den Folgen der Lungenmetastasen. Ein Patient wurde zuerst intraläsional, dann nach Bekanntwerden der Histologie weit reseziert. Auch dieser Patient entwickelte Lungenmetastasen und verstarb.

Abbildung (28): Lokalisation der Osteosarkome
Auswertung der mit den COSS-Studien
vergleichbaren Fälle



* = 1987 krankheitsfrei

Auswertung vergl. Fälle COSS'82/COSS'85

Abb.(29): Neuerkrankungen pro Jahr

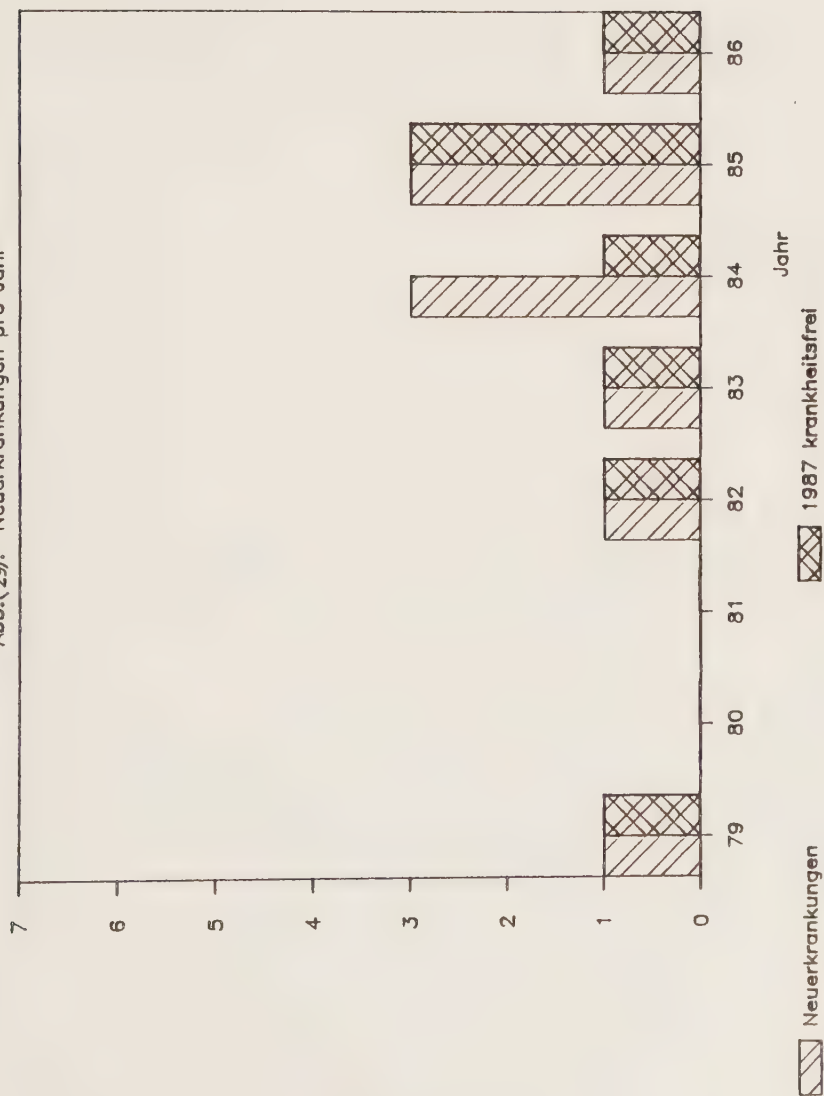


Abb. (30) Aufstellung der Metastasen/Rezidive

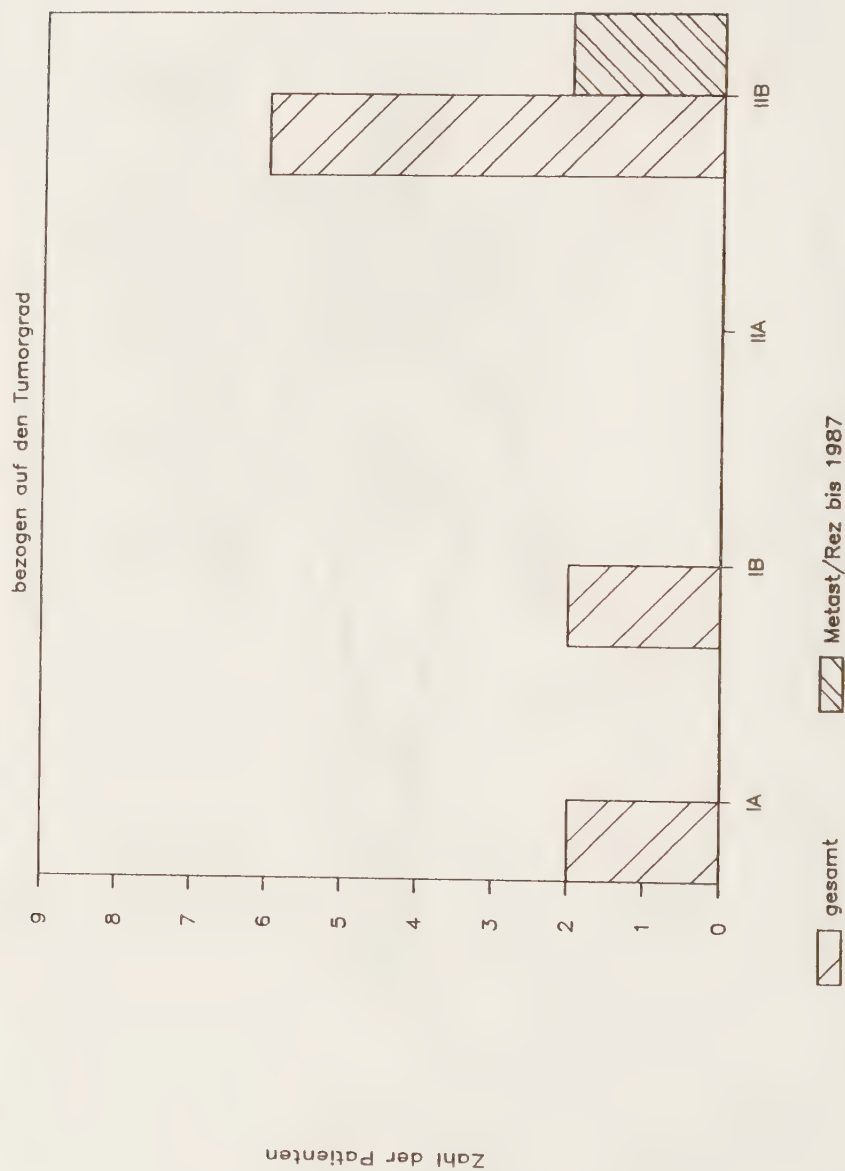


Abb.(31): Aufschlüsselung der Metastasen
bezogen auf die Operationstechnik

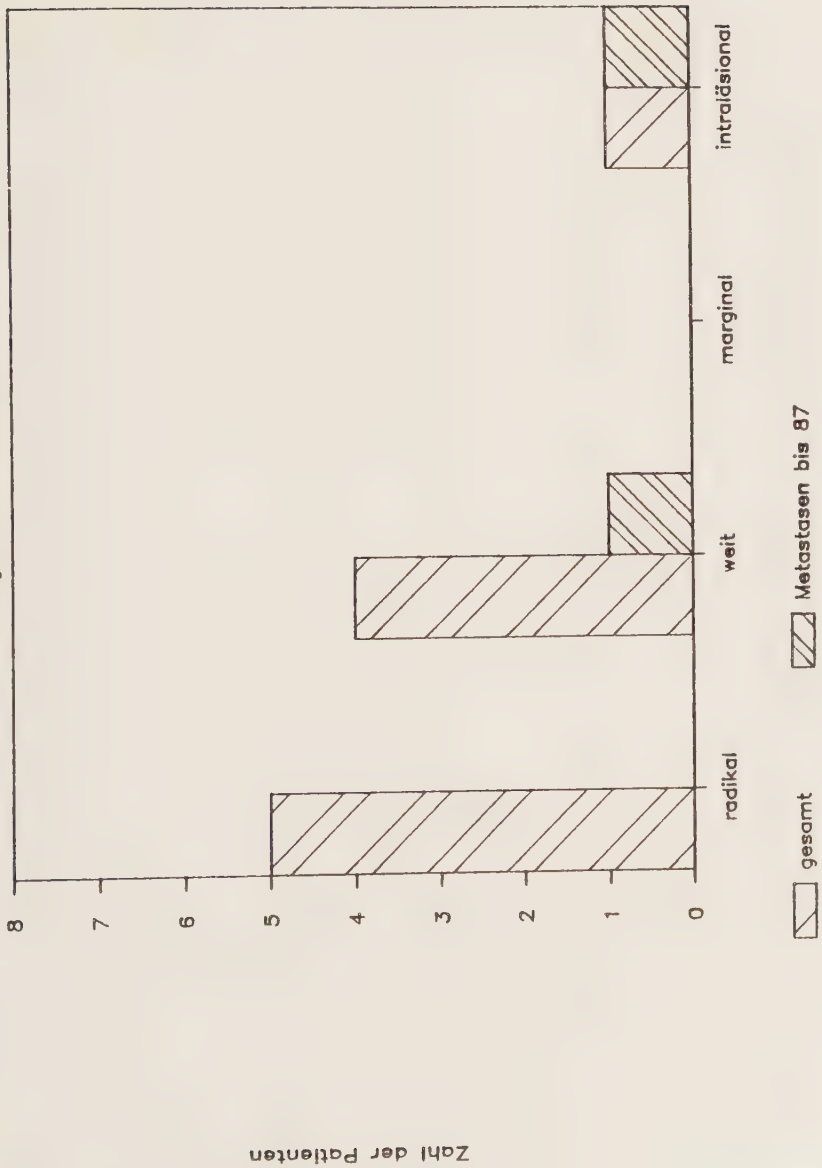


Tabelle (32): Life-table-Analyse für rezidivfreies Überleben
Vergleich der Patienten bzgl. des Tumorgades

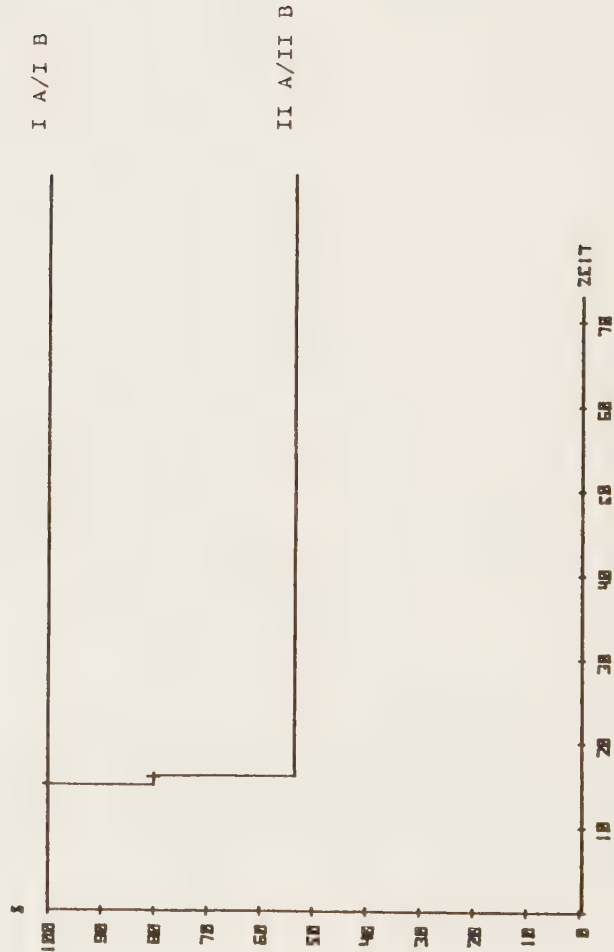


Abbildung (33): Life-table-Analyse für rezidivfreies Überleben
 Aufschlüsselung der unterschiedlichen Operationsmethoden

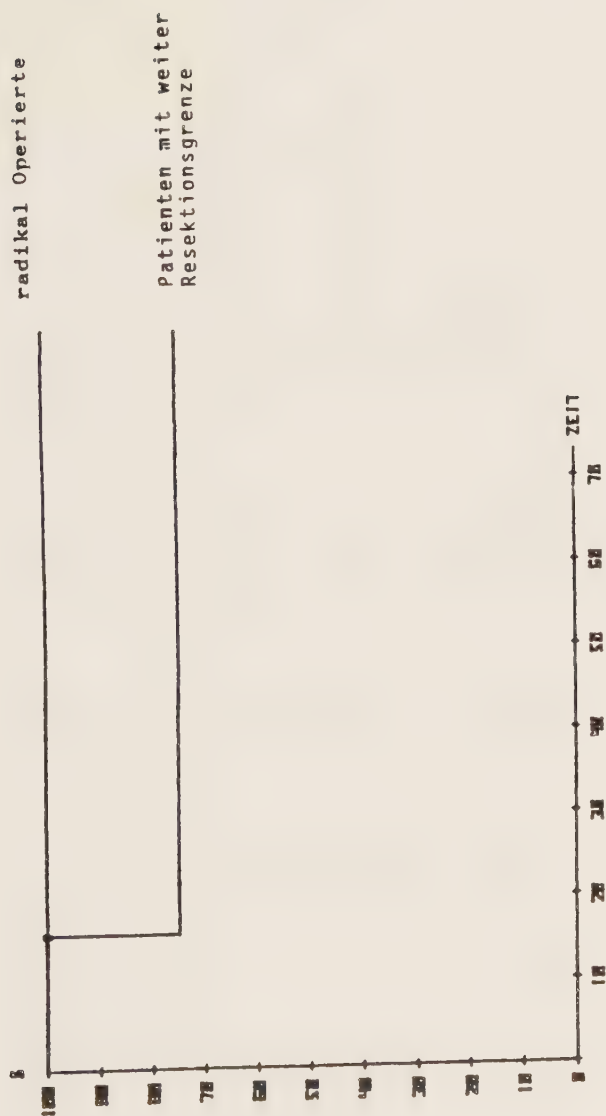


Abbildung (34): Life-table-Analyse für rezidivfreies Überleben
der mit der COSS-Studie vergleichbaren Fälle



2. Chondrosarkom

2.1 Allgemeines

Das Chondrosarkom ist ein langsam wachsender, maligner Knochentumor, der aus dem Knorpelgewebe des Skeletts entsteht und sich aus atypischen Knorpelgewebe und wenig Bindegewebe zusammensetzt. (1)

Schmerzen und eine lokale Schwellung sind oft die einzigen Symptome, weswegen das Chondrosarkom oft spät diagnostiziert und lange falsch behandelt wird.

Die meisten primären Chondrosarkome entwickeln sich zentral in der Epiphyse der langen Röhrenknochen und breiten sich in die Metaphyse aus.

Chondrosarkome werden in jedem Lebensalter in etwa gleicher Häufigkeit beobachtet, wobei Kinder und Jugendliche verhältnismäßig selten betroffen sind.

Die einzig adäquate Therapie ist die vollständige Tumorentfernung durch En-bloc-Resektion, Amputation oder Exartikulation.

Metastasen treten erst spät auf und befallen bevorzugt die Lunge, jedoch besteht eine starke Neigung zu Rezidiven.

Eine Strahlentherapie ist wenig effektiv und auch die zytostatische Therapie zeigte bisher keine wesentlichen Erfolge.

2.2 Patientenvorstellung

Im Folgenden sollen die im Zeitraum 1980 - 1987 neu aufgetretenen acht Chondrosarkomfälle kurz dargestellt werden.

Dabei soll sich die Reihenfolge der Patienten am Zeitpunkt des Behandlungsbeginns im Klinikum Großhadern orientieren.

1.Patient

G.U., M, 16 JAHRE, CHONDROSARKOM LINKE TIBIA

Der Patient hatte seit Oktober 1980 Schmerzen in der linken Tibia medial. Die darauf hin durchgeführte Röntgenuntersuchung zeigte einen verdächtigen Bezirk an dieser Stelle.

Am 21.11.1980 wurde eine Probeexcision vorgenommen, deren histologische Aufarbeitung die Diagnose eines Chondrosarkoms Grad I ergab.

Operation am 02.02.1981: Tibiateilresektion (15 cm) mit Knochenspaninterposition aus dem linken Femur und Distanzverschraubung mit einer 16-Loch-Platte.

Der postoperative Verlauf gestaltete sich komplikationslos. Der Patient konnte 1 Jahr nach der Operation voll belasten.

Staging: G1 T1 M0

SSS nach Enneking: I A

Operation: weite Resektion

Am 21.08.84 wurde die Metallentfernung durchgeführt. Alle Kontrolluntersuchungen ergaben keinen Hinweis für ein Rezidiv oder Metastasen (72 Monate postoperativ). Bei der letzten Untersuchung war der Patient voll sportfähig und sowohl subjektiv, als auch objektiv ohne Befund.

2. Patient

G.U.V., 59 JÄHRE, W, CHONDROSARKOM OS PUBIS LINKS

Im September 1981 erstmals Schmerzen im Gesäß, die nicht genau lokalisierbar waren.

Erstmalige Vorstellung in der Orthopädischen Klinik Großhadern im August 1982.

Lokalbefund: Deutlicher Druckschmerz im Bereich des linken Sitzbeins, Hüftgelenk frei beweglich.

Ein im gleichen Monat durchgeführtes Skelettszintigramm zeigte eine bandförmige Mehrspeicherung im Os pubis links, sowie im angrenzenden Os ilium. Das Röntgenbild zeigte eine ca. 4x3 cm, relativ glatt begrenzte Strukturauslöschung mit geringer umgebender Sklerose.

Am 08.09.82 wurde eine Probeexcision vorgenommen, die histologisch ein infiltrativ und destruktiv wachsendes Chondrosarkom Grad II mit Infiltration des Weichteilgewebes diagnostizieren ließ.

Operation am 25.10.1982: Sitzbeinresektion

Im Juni 1983 ergab eine radiologische Kontrolle eine bis zu 7 cm große Weichteilverschattung in Höhe der Symphyse und im proximalen Oberschenkel Drittel. Szintigraphisch konnte eine Mehrspeicherung in diesem Bereich beobachtet werden.

Am 07.07.83 wurde eine Hemipelvektomie links durchgeführt. Die histologische Aufarbeitung ergab ein entdifferenziertes Chondrosarkom, das nicht sicher im Gesunden entfernt war. Ein im gleichen Monat durchgeführtes Computertomogramm der Lunge und des Abdomens erbrachte keinen Hinweis für Metastasen.

Im Oktober 1983 zeigte sich bei der routinemäßigen CT-Kontrolle ein großes Lokalrezidiv im kleinen Becken mit Infiltration des Rektums und der Blase. Außerdem waren beidseits multiple Lungenmetastasen nachzuweisen. Daraufhin entschloß man sich zu einer palliativen Strahlentherapie, die jedoch keinen Erfolg brachte. Die Patientin verstarb am 11.11.83.

Staging: G2 T2 M0

SSS nach Enneking: II B

Resektionsgrenze: marginale Resektion

Abbildung (35): G.U.v., w, 59 Jahre, Chondrosarkom Os pubis links, präoperativ.



Abbildung (36): G.U.v., w, 59 Jahre, Chondrosarkom Os pubis links, 6 Monate nach Sitzbeinresektion.

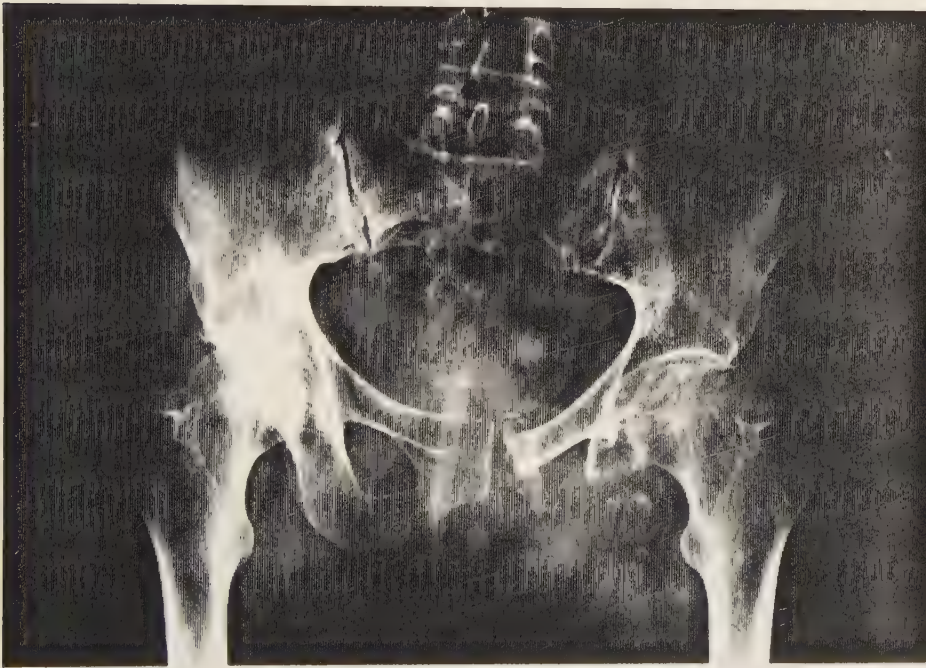
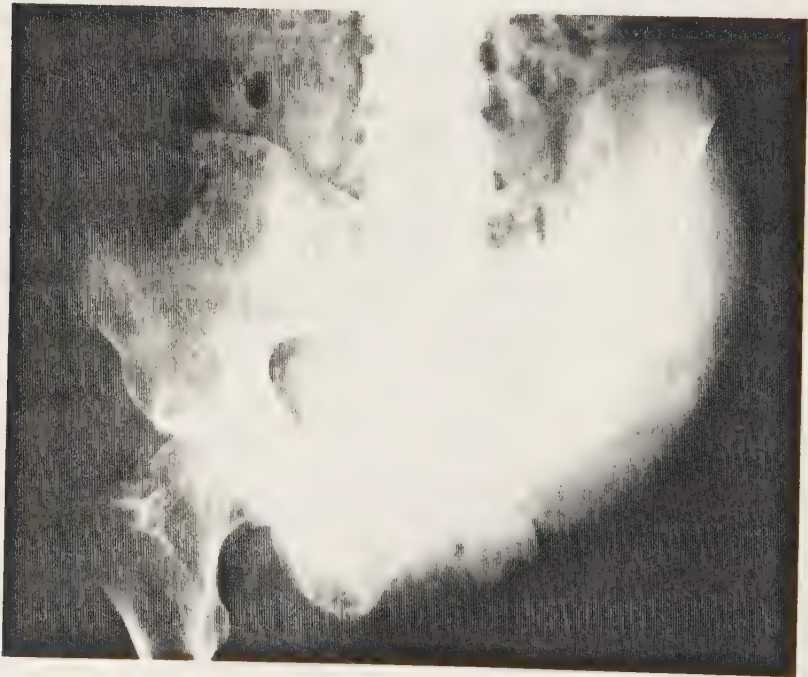


Abbildung (37): G.U.v., w, 59 Jahre, Chondrosarkom Os pubis links, 1 Monat nach Hemipelvektomie.



3. Patient

H.R., W, 43 JAHRE, CHONDROSARKOM LINKES PROXIMALES FEMUR

Bei der Patientin bestanden seit ca. 2 Jahren Hüftgelenksbeschwerden links. Erstvorstellung im März 1983.

Die Röntgenaufnahme zeigte eine pflaumengroße Aufhellung im proximalen Femur links.

Die Histologie der am 30.03.83 entnommenen Probebiopsie ergab die Diagnose eines Chondrosarkoms Grad I.

Operation am 11.04.1983: Einsetzen einer Tumorprothese im makroskopisch Gesunden. Die Histologie zeigte, daß die Resektionsränder ebenso wie die Gelenkkapsel und der Hüftkopf tumorfrei, die umgebenden Weichteile jedoch infiltriert waren.

Sämtliche durchgeführten Untersuchungen ergaben keinen Hinweis auf Metastasen.

Die Patientin konnte nach Abschluß der komplikationslosen Wundheilung zur Anschlußbehandlung nach Endorf entlassen werden.

Staging: G1 T2 M0

SSS nach Enneking: I B

Resektionsgrenzen: weite Resektion

Alle folgenden Kontrolluntersuchungen (44 Monate postop)
erbrachten keinen Hinweis für ein Lokalrezidiv oder Metas-
tasen. Die Patientin gibt belastungsabhängige Schmerzen an.

Beweglichkeit: linke Hüfte: Flex/Ext 120/0/0, Ab/Ad
45/0/40, AR/IR 70/0/40.

4. Patient

W.H., M, 49 JAHRE, CHONDROSARKOM RECHTES BECKEN

Der Patient hatte seit ca. 3 Jahren immer wieder Schmerzen im rechten Knie und in der rechten Hüfte, seit ca. 2 Jahren im gesamten rechten Bein.

Erstvorstellung im April 1983 nachdem zuvor bei einer Prostatauntersuchung ein das Becken ausmauernder Tumor getastet wurde.

Ein auswärts gemachtes CT ergab einen mannsfaustgroßen, zentral zerfallenden Tumor. Die Angiographie zeigte eine Tumorausdehnung von Höhe der Darmbeinschaukel bis zum Ende des oberen Drittels des rechten Oberschenkels.

Operation am 25.04.83: Tumorresektion mit Hemipelvektomie und Entfernung des rechten Beines.

Die Histologie ergab ein diffus infiltrierendes, myxoides Chondrosarkom, Tumor nicht im Gesunden entfernt.

Staging: G2 T2 M0

SSS nach Enneking: II B

Resektionsgrenze: Intraläsional

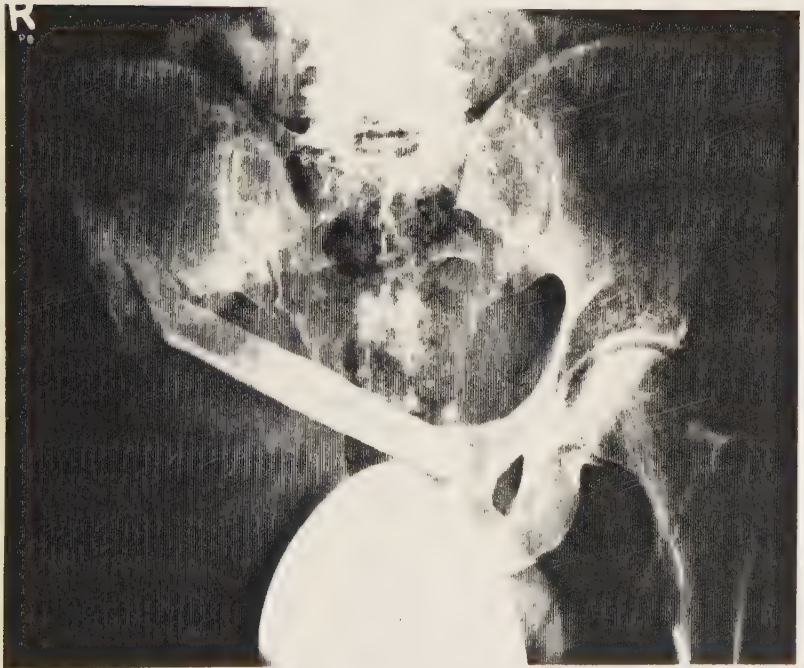
Im Juli 1983 entwickelte sich ein Rezidiv an der Beckenschaukel.

Der Patient verstarb kurz darauf.

Abbildung (38): W.H., m, 49 Jahre, Chondrosarkom rechtes Becken, präoperativ.



Abbildung (39): W.H., m, 49 Jahre, Chondrosarkom rechtes Becken, 2 Monate postoperativ.



5. Patient

R.B., W, 46 JAHRE, CHONDROSARKOM RECHTER TIBIAKOPF

Die Patientin gab seit 2 Monaten bestehende gelegentliche Schmerzen im Bereich des rechten Kniegelenks an. Die Röntgenaufnahme zeigte einen 3x5 cm großen Tumor am rechten Tibiaplateau.

Am 08.07.83 entnommene Probebiopsie ergab die histologische Diagnose eines differenzierten Chondrosarkoms Grad I.

Sämtliche durchgeführten Untersuchungen erbrachten keinen Hinweis für Metastasen.

Operation am 11.08.83: Resektion des Tibiakopfes, OP nach JUVARA. Die Resektionsränder lagen 4 cm vom Tumor entfernt.

Der weitere postoperative Verlauf war komplikationslos.

Staging: G1 T1 M0

SSS nach Enneking: I A

Resektionsgrenze: weite Resektion

Im März 1986 erfolgte eine Ausräumung der Pseudarthrose mit anschließender autologer Spongiosaplastik und Neuverplattung. In der Folge kam es zum knöchernen Durchbau der Arthrodeese. Alle Kontrolluntersuchungen ergaben keinen Hinweis für ein Lokalrezidiv oder Metastasen (40 Monate postoperativ).

6. Patient

I.J., M, 31 JAHRE, CHONDROSARKOM LINKES SITZBEIN

Der Patient hatte seit 1980 immer wieder wechselnd starke Schmerzen im linken Bein, besonders beim Sitzen. Im April 1983 wurden die Schmerzen so stark, daß er zum erstenmal einen Orthopäden aufsuchte. Die dabei angefertigte Röntgenaufnahme veranlaßte diesen zur Überweisung nach Großhadern. Die hier durchgeführten Untersuchungen wie Skelettszintigraphie, Computertomographie und Angiographie erbrachten den Verdacht auf einen Tumor am linken Sitzbein.

Die daraufhin durchgeführte Probeexcision ergab die histologische Diagnose eines Chondrosarkoms.

Operation am 06.09.83: Resektion des gesamten linken Sitzbeins und Verbundosteosynthese des Beckens.

Histologie des Resektats: mesenchymales Chondrosarkom mit hochdifferenzierten und undifferenzierten Tumorearenen, allseits im Gesunden entfernt.

Da das mesenchymale Chondrosarkom zu den kleinzelligen Tumoren mit sehr schlechter Prognose zählt, entschloß man sich zu einer Chemotherapie nach dem ROSEN-T-11 Protokoll, die bis März 1984 durchgeführt wurde.

Staging: G2 T2 M0

SSS nach Enneking: II B

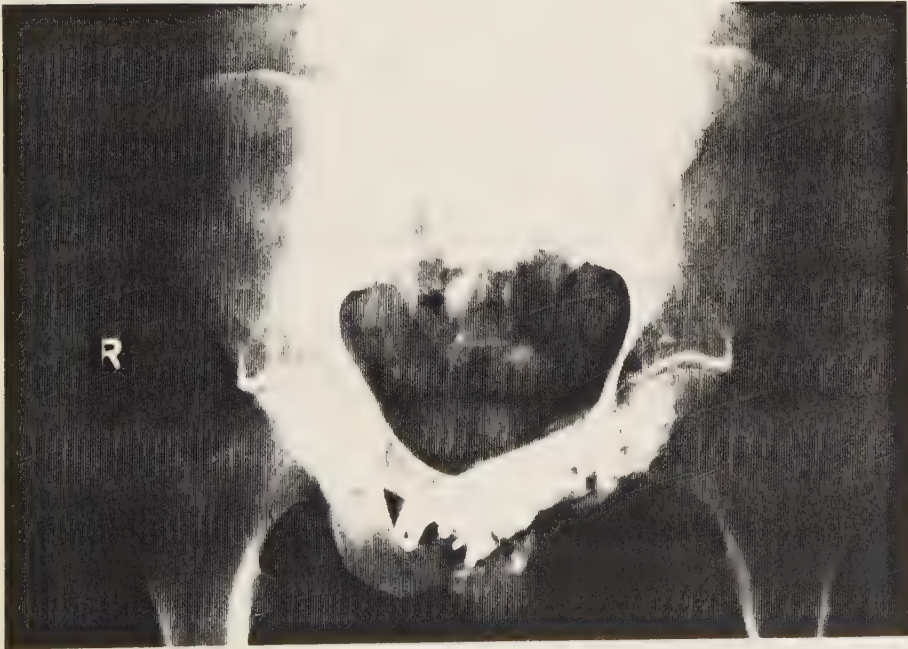
Resektionsgrenze: radikale Resektion

Alle folgenden Kontrolluntersuchungen (39 Monate postoperativ) erbrachten keinen Hinweis für ein Lokalrezidiv oder Metastasen.

Abbildung (40): I.J., m, 31 Jahre, Chondrosarkom linkes Sitzbein, präoperativ.



Abbildung (41): I.J., m, 31 Jahre, Chondrosarkom linkes Sitzbein, 48 Monate postoperativ.



7. Patient

U.T., M, 45 JAHRE, CHONDROSARKOM RECHTES BECKEN

Der Patient wurde im Dezember 1983 von der Urologie Neuötting mit einem kindskopfgroßen Tumor im kleinen Becken nach Großhadern überwiesen.

Das in Neuötting angefertigte CT zeigte eine ca. 10 x 12 cm große, axial ca. 15 cm lange Raumforderung in der rechten Hälfte des kleinen Beckens mit großscholligen, spangenartigen Verkalkungen. In der Szintigraphie konnte ein großer Weichteiltumor mit Knochenbeteiligung nachgewiesen werden.

Nachdem eine Feinnadelpunktion keinen eindeutigen Befund ergab, wurde am 19.01.1984 eine Probeexcision vorgenommen, die ein Chondrosarkom Grad II diagnostizieren ließ.

Operation am 07.02.1984: Innere Hemipelvektomie rechts mit Beckenteilersatz.

Die histologische Aufarbeitung erbrachte die Diagnose eines degenerativ veränderten Chondrosarkoms. Die Absetzungsränder lagen offenbar im Gesunden. Die weitere Heilung verlief komplikationslos.

Staging: G2 T2 M0

SSS nach Enneking: II B

Resektionsgrenze: marginale Resektion

Im Januar 1985 kam es zu einem Lokalrezidiv an der kranialen Operationsnarbe. Die Histologie ergab wiederum ein Chondrosarkom Grad II - III.

Vom Februar 1985 bis Mai 1985 wurde eine Bestrahlung durchgeführt. Im Juni 1985 mußte das Einwachsen eines Rezidives in den Paravertebralbereich mit Infiltration des Spinalkanals und neurologischen Ausfällen des linken Beines festgestellt werden.

Ein angefertigtes CT zeigte eine Infiltration des Spinalkanals bis in Höhe LWK 4. Da dieses Rezidiv inoperabel war, konnte nur noch eine symptomatische Therapie durchgeführt werden.

Im November 1985 wurde eine Chordotomie links, im Dezember 1985 Chordotomie rechts wegen unerträglicher Schmerzen durchgeführt.

Der Patient verstarb Anfang 1986.

Abbildung (42): U.T., m, 45 Jahre, Chondrosarkom rechtes Becken, präoperativ.

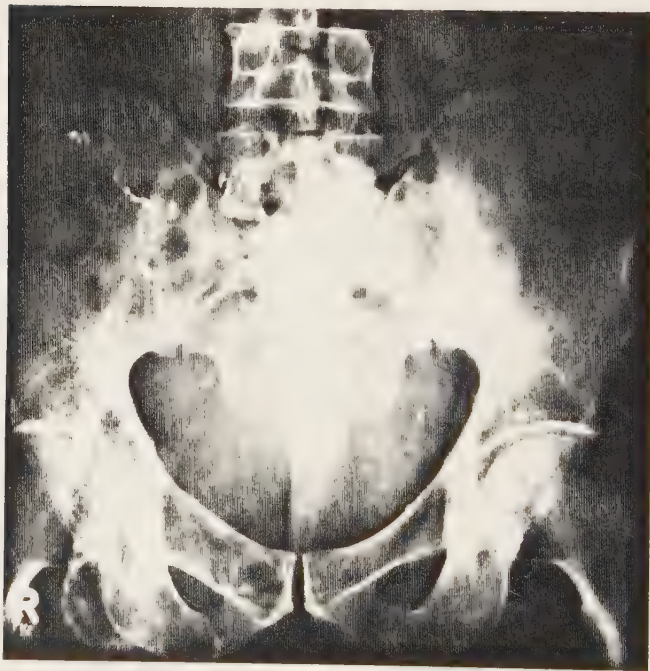


Abbildung (43): U.T., m, 45 Jahre, Chondrosarkom rechtes Becken, 21 Monate postoperativ.



8. Patient

D.S., M, 44 JAHRE, CHONDROSARKOM RECHTER TIBIAKOPF

Bei dem Patienten bestanden seit ca. einem Jahr periodisch stechende Schmerzen an der Innenseite des rechten Kniegelenks. Seit ca. 4 Monaten bemerkte er eine harte Vorwölbung an dieser Stelle.

Lokalbefund: kein Erguß, keine Überwärmung, keine Rötung, reizlose Hautverhältnisse.

Im Röntgenbild zeigte sich eine ca. 5 DM große gelenk- bzw. corticalisnahe Osteolyse im Bereich des medialen Tibiakopfes rechts.

Die im April 1984 durchgeführte Szintigraphie zeigt eine hohe Aktivität im rechten Tibiakopf.

Am 07.05.1984 wurde ein Probebiopsie entnommen die keinen eindeutigen Befund zuließ, jedoch am ehesten für ein differenziertes Chondrosarkom sprach. Alle präoperativen Untersuchungen ergaben keinen Hinweis für Metastasen.

Operation am 14.06.1984: Oberschenkelamputation rechts.

Die postoperative Wundheilung wurde durch eine Infektion des Stumpfes verzögert, wodurch es zur sekundären Wundheilung kam.

Die histologische Aufarbeitung des Amputats ergab ein ca. 4 x 4 cm großes geringdifferenziertes Chondrosarkom Grad III im Bereich des Tibiakopfes mit Infiltration der umliegenden Weichteile.

Staging: G2 T2 M0

SSS nach Enneking: II B

Resektionsgrenze: radikale Amputation

Alle folgenden regelmäßigen Kontrolluntersuchungen ergaben keinerlei Hinweis für ein Lokalrezidiv oder Metastasen (32 Monate postoperativ).

Der Patient gibt bis auf gelegentliche Phantomschmerzen keinerlei Beschwerden an.

2.3 Auswertung Chondrosarkom

Fünf der insgesamt acht Patienten waren männlich, drei weiblich.

Bei vier der Patienten befand sich der Tumor am Becken, bei den anderen vier Patienten waren die unteren Extremitäten betroffen.

In zwei Fällen wurde gemäß der Einteilung nach Enneking radikal amputiert, in drei Fällen weit, in weiteren zwei Fällen marginal und in einem Fall intraläsional reseziert.

Bei zwei Patienten wurde nach Auftreten von Lokalrezidiven eine palliative Strahlentherapie durchgeführt. Ein Patient erhielt eine postoperative Chemotherapie nach dem ROSEN-T-11 Protokoll.

Am Ende des Beobachtungszeitraumes waren vier Patienten krankheitsfrei. Drei Patienten verstarben an den Folgen der Lokalrezidive bzw. der Lungenmetastasen.

Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über das beobachtete Patientengut.

Tabelle 12:

Zahl der Patienten	8
männlich : weiblich	5 : 3
primäre Metastasen	0
Tumoren d. unteren Extremität	4
Tumoren des Beckens	4
Resektionsgrenze bei Operation	
Radikal	2
Weit	3
Marginal	2
Intraläsional	1

Tabelle 13 gibt einen Überblick über die Zahl der krankheitsfreien Patienten bezüglich verschiedener Beobachtungskriterien.

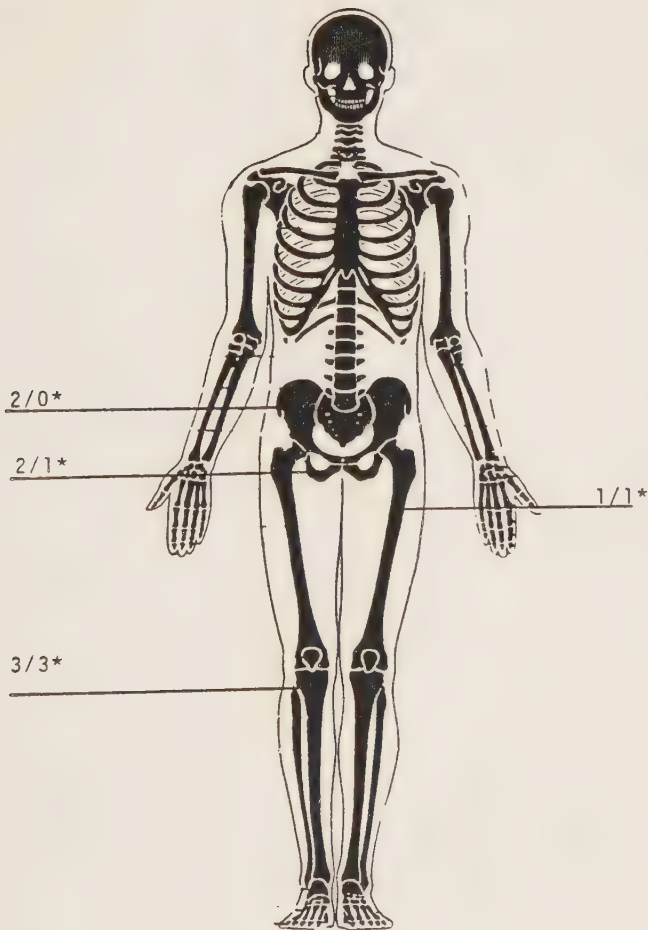
Tabelle 13:

	Gesamtzahl	Krankheitsfrei
männlich	5	3
weiblich	3	2
Lokalisation		
Becken	4	1
proximaler Femur	1	1
Tibia	3	3
Tumorgrad		
I A	2	2
I B	1	1
II A	0	0
II B	5	2
III	0	0
Operation		
Radikal	2	2
Weit	3	3
Marginal	2	0
Intraläsional	1	0

Drei der vier Patienten, deren Tumor am Becken lokalisiert war, überlebten den Beobachtungszeitraum nicht. Bei allen dreien lag der Tumorgrad II B vor. Zwei davon konnten nur marginal reseziert werden, einer nur intraläsional. Bei einem Patienten konnte der Tumor radikal reseziert werden. Dieser Patient war am Ende des Beobachtungszeitraumes krankheitsfrei.

Alle Patienten, deren Tumor die unteren Extremitäten betraf, überlebten den Beobachtungszeitraum krankheitsfrei, unabhängig vom Tumorgrad.

Abbildung (44): Lokalisation der Chondrosarkome



* = 1987 krankheitsfrei

Auswertung Chondrosarkom

Abb. 45: Zahl der Neuerkrankungen/Jahr

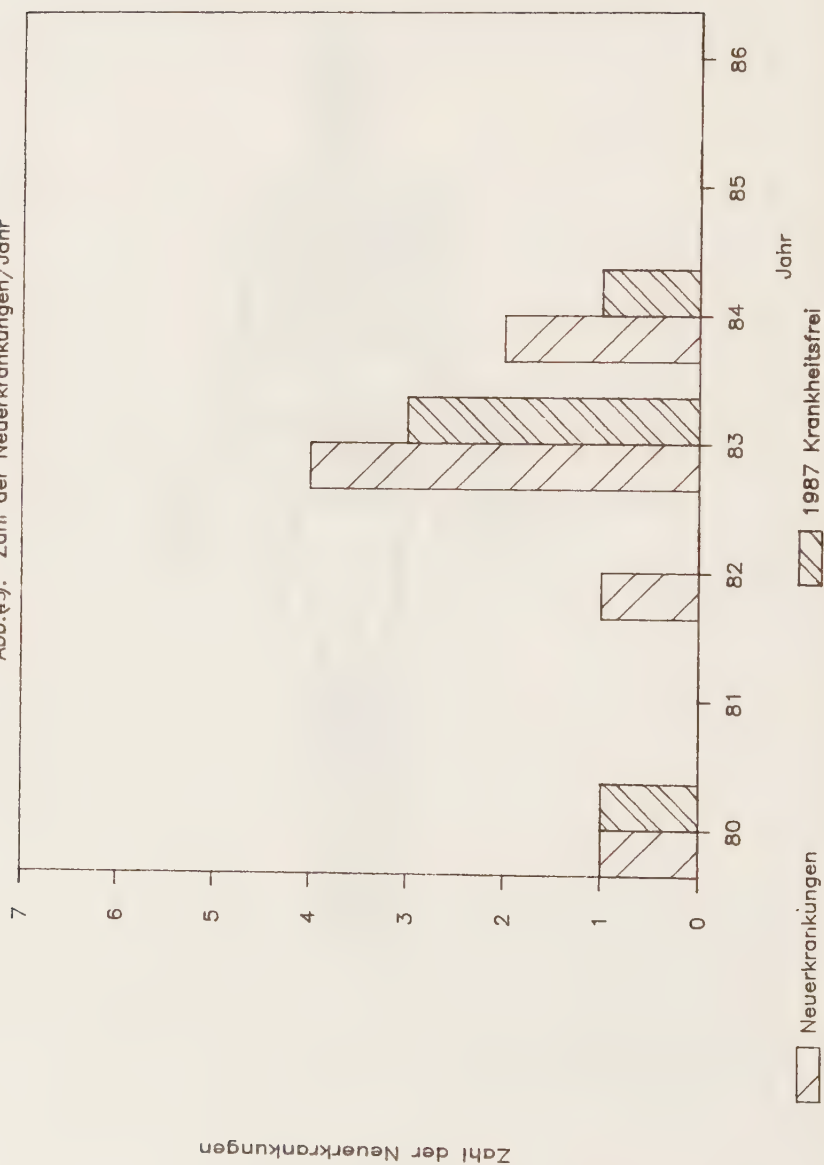


Abb. (46) Aufstellung der Metastasen/Rezidive

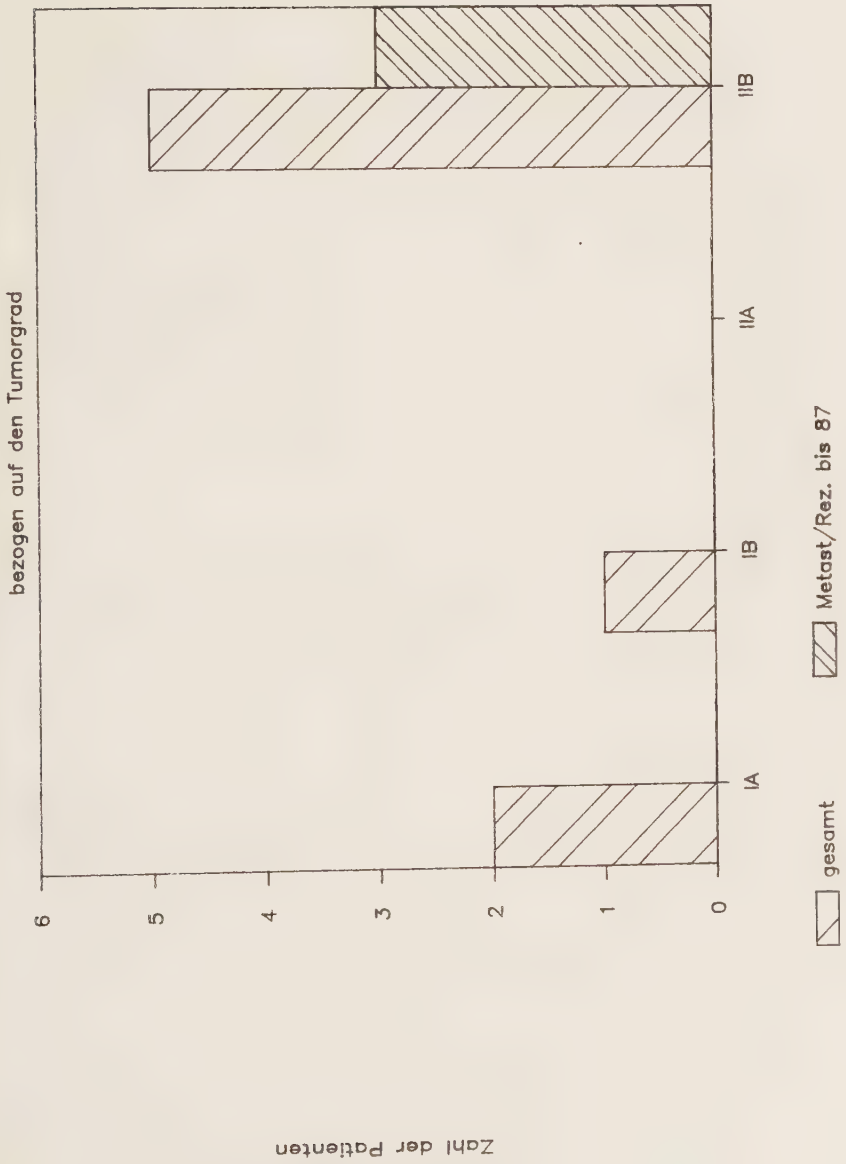


Abb.(47): Aufschlüsselung der Rezidive

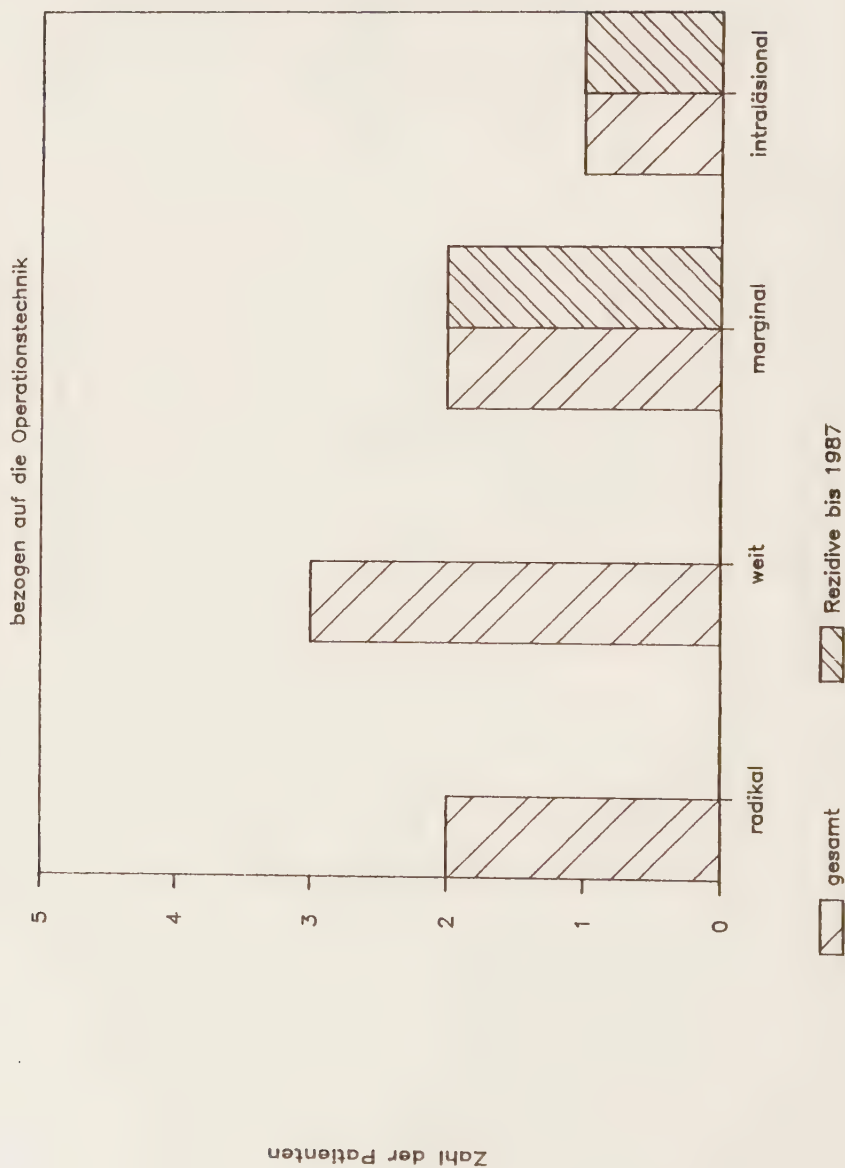


Abbildung (18): Life-table-Analyse für rezidivfreies Überleben
 Chondrosarkom: Aufschlüsselung nach Lokalisationsort

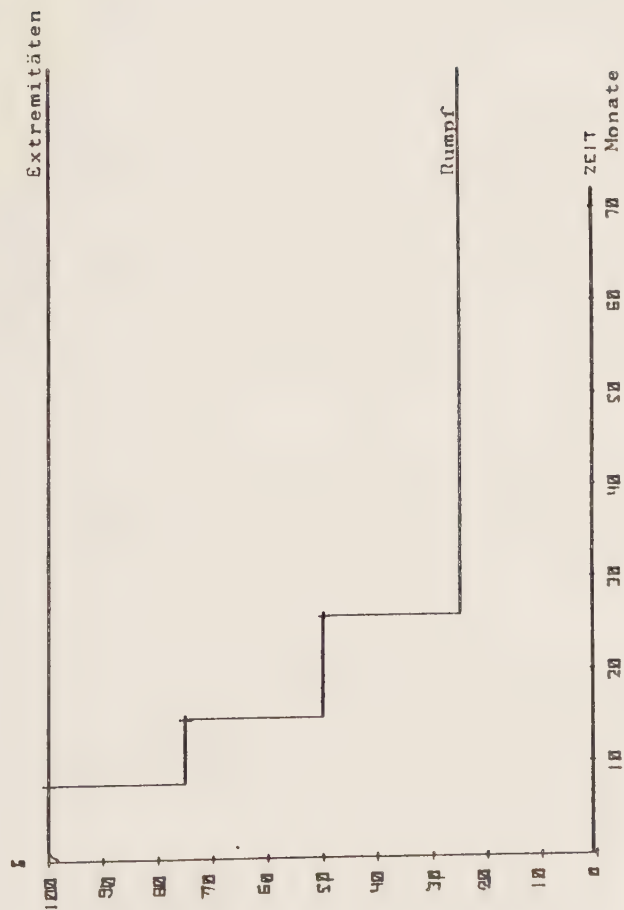
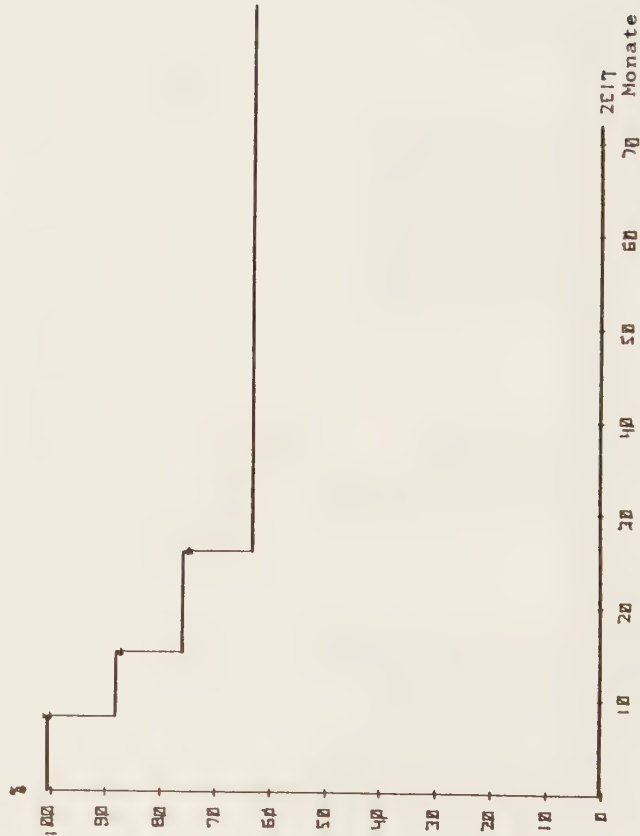


Abbildung (49): Life-table-Analyse für rezidivfreies Überleben
der gesamten Chondrosarkomfälle



3. Ewing-Sarkom

3.1 Allgemeines

Das Ewing-Sarkom ist eine hochmaligne primäre Knochengeschwulst des Kindes- und Jugendalters, die sich im Markraum eines Knochens entwickelt. Es besteht aus unreifen, dichtstehenden, uniformen, rundkernigen Zellen ohne deutlich abgrenzbare Cytoplasmawände oder prominente Nucleoli.

Die Tumorzelle entstammt am ehesten dem bindegewebigen Knochenmarksgerüst (19).

1921 verfaßte James EWING seine bekannte Arbeit über das "diffuse Endotheliom", bzw. das "endotheliale Myelom", in der er diesen Tumor als eigenständigen Knochentumor abgrenzte (13).

Die jährliche Häufigkeit liegt in einer Größenordnung von 0,6/1 Million Einwohner. Über 80 % der Ewing-Sarkome treten bei Patienten unter 20 Jahren auf, wobei das männliche Geschlecht etwas häufiger betroffen ist (23).

Hauptlokalisation des Ewing-Sarkoms sind die langen Röhrenknochen, vor allem Femur und Tibia. Im Gegensatz zum Osteosarkom, als typischem Tumor der Knochenmetaphyse, ist das Ewing-Sarkom meist mehr in Richtung zur Diaphyse hin lokalisiert.

Typisch ist außerdem das relativ häufige Auftreten in flachen Knochen, neben dem Becken auch in Scapula und Rippen.

Das Ewing-Sarkom ist sowohl chemotherapiesensibel als auch strahlensensibel. Dies bildet die Voraussetzung für die Kombination aus systemischer Chemotherapie und Lokalthherapie in Form von Bestrahlung und/oder Operation.

Für das Klinikum Großhadern ergibt sich daraus folgendes Behandlungsschema:

- a) Primäre Diagnostik unter Einschluß von Nativröntgen, Angiographie, Szintigraphie, Computer- bzw. Kernspintomographie und natürlich der Probebiopsie zur histologischen Bestimmung des Tumors.
- b) Wenn möglich sofortiger Beginn der Chemotherapie. Hier kommen meist die Protokolle von Rosen zum Einsatz.
- c) Operation mit histologischer Begutachtung des präoperativen Therapieerfolges und evtl. nachfolgende Bestrahlung.
- d) Postoperative Chemotherapie.
- e) Regelmäßige Kontrolluntersuchungen nach Abschluß der Therapie.

3.2 Patientenvorstellung

Im folgenden sollen die im beobachteten Zeitraum 1980 - 1987 aufgetretenen fünf Ewing-Sarkomfälle kurz dargestellt werden. Dabei richtet sich die Reihenfolge der Patienten nach dem Zeitpunkt des Auftretens der Erkrankung.

1. Patient

SCH. W., M, 36 JAHRE, EWING-SARKOM IM LINKEN SCHAMBEIN

Seit Juni 1976 klagte der Patient über Schmerzen in der linken Leiste. Bei einer Röntgenaufnahme des Beckens im April 1977 fand sich eine Osteolyse im linken Schambeinast. Eine Probeexcision aus dieser Stelle ergab die histologische Diagnose eines Ewing-Sarkoms.

Es erfolgte die Bestrahlung dieses Bereiches mit 50 Gy. Anschließend erfolgte eine adjuvante Chemotherapie mit 12 Therapiezyklen nach dem GOTTLIEB-Protokoll. Im November 1978 wurde die Chemotherapie abgeschlossen.

Bei einer Kontrolluntersuchung im Januar 1980 fand sich dann eine solitäre Lungenmetastase die bis zum April an Größe zunahm.

Unter der erneuten Chemotherapie nach einem modifizierten Rosen-T-9 Protokoll blieb zwar die Lungenmetastase stationär, jedoch kam es im September 1980 zu einer Tumorprogression am linken Schambein mit Durchsetzung des Knochens bis in die Gegend des linken Hüftgelenks. Dieser Bereich wurde daraufhin nochmals palliativ mit 30 Gy bestrahlt.

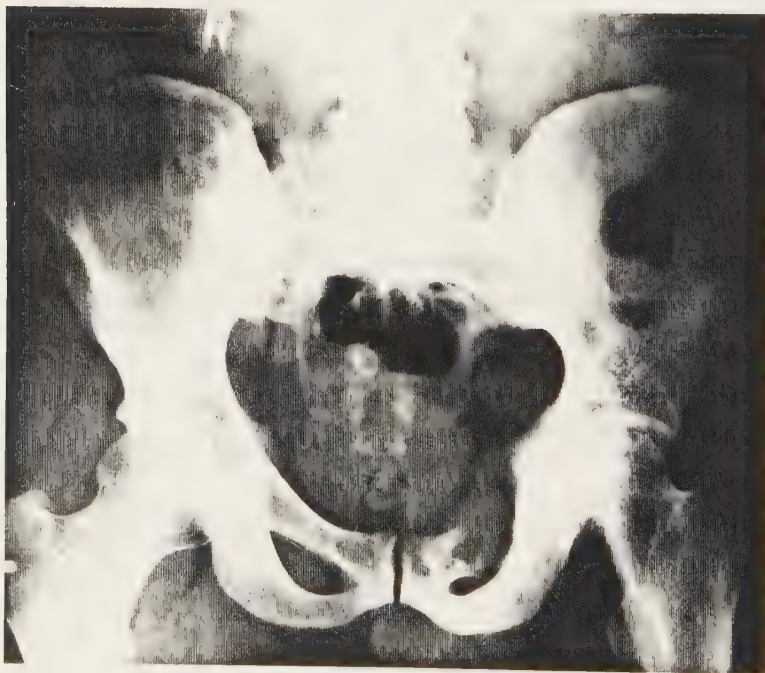
Am 13.03.1981 wurde eine Totolendoprothese mit Rundpfanne implantiert.

Staging: G2 T2 M0

SSS nach Enneking: II B

Der Patient verstarb im März 1983.

Abbildung (50): SCH.W., m, 36 Jahre, Ewing-Sarkom linkes Schambein, präoperativ.



2. Patient

K.U., W, 17 JAHRE, EWING-SARKOM OS METATARSALE V RECHTS

Im Januar 1982 wurde bei der Patientin ein Ewing-Sarkom am Os metatarsale V und zugleich eine primäre Lungenmetastase diagnostiziert. Noch im gleichen Monat wurde das Os metatarsale V reseziert. Anschließend wurde eine Chemotherapie nach dem ROSEN-T-9 Protokoll eingeleitet.

Im September 1982 resezierte man die solitäre Lungenmetastase und schloß daran eine erneute Chemotherapie an. Der rechte Fuß wurde einer Bestrahlung unterzogen. Unter dieser Therapie kam es zu einer Vollremission, die bis 1984 andauerte.

Anfang 1984 wurde ein Rezidiv in der rechten Lunge entdeckt. Die Patientin wurde erneut thorakotomiert und das Rezidiv entfernt.

Im Dezember 1984 mußte bei einer Kontrollszintigraphie eine Mehrspeicherung im Os metatarsale III und im Sternum festgestellt werden. Beide Herde, die sich als Rezidive herausstellten, wurden noch im gleichen Monat reseziert.

Im Juli 1985 mußte ein erneutes pulmonales Rezidiv mit Infiltration der Brustwand diagnostiziert werden. Man entschloß sich zu einer neuerlichen Chemotherapie, die mit insgesamt 18 Zyklen Holoxan und Vespesid durchgeführt wurde.

Zudem hatte sich am rechten Fuß eine Osteomyelitis entwickelt, die zu mehrfacher Revision zwang und zu einer Funktionslosigkeit des rechten Fußes führte.

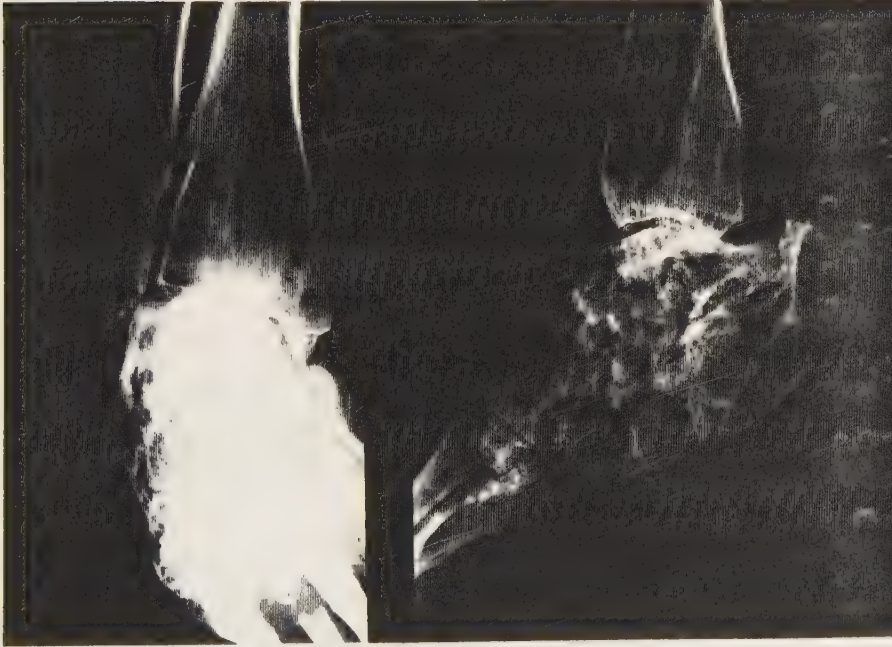
Staging: G2 T2 M1

SSS nach Enneking: III

Die Staginguntersuchung im November 1986 zeigte eine fast vollständige Rückbildung des Rezidives in der Lunge und erbrachte keinen Hinweis für weitere Metastasen oder Rezidive.

Im Januar 1987 mußte der rechte Unterschenkel wegen der chronischen Osteomyelitis und der daraus resultierenden Funktionslosigkeit amputiert werden. Interessanterweise war im Amputat kein Resttumor mehr nachweisbar.

Abbildung (51): K.U., w, 17 Jahre, Ewing-Sarkom Os metatarsale V rechts, 4 Jahre postoperativ, Z.n. Resektion der Mittelfußknochen III und V, Bestrahlung und Osteomyelitis.



3. Patient

G.I., W, 64 JAHRE, EWING-SARKOM RECHTES DISTALES FEMUR

Die Patientin hatte seit einiger Zeit Schmerzen im Bereich des rechten Kniegelenks. Bei der Röntgenaufnahme wurde ein unklarer Prozeß im rechten distalen Femur dargestellt. Im September 1982 wurde daraufhin eine Probeexcision aus diesem Bereich entnommen. Die histologische Aufarbeitung ergab die Diagnose eines Ewing-Sarkoms.

Bei der weiteren Untersuchung der Patientin wurden zudem mehrere Metastasen im Bereich der abdominellen Lymphknoten gefunden.

Von Dezember 1982 bis Januar 1983 wurde der Tumor bestrahlt und die Patientin gleichzeitig einer Chemotherapie nach dem CHOP-Schema nach Alexander zugeführt, die bis Juli 1983 andauerte.

1984 wurde eine erneute Probeexcision durchgeführt, bei der jedoch kein vitales Tumorgewebe mehr nachgewiesen werden konnte. Alle weiteren diagnostischen Maßnahmen wie Computertomographie und Szintigraphie zeigten eine komplette Remission des Tumors und der Metastasen.

Auf Grund der knöchernen Destruktion im Bereich des rechten Kniegelenks und der daraus resultierenden Schmerzen war der Patientin die Fortbewegung nur mit Hilfe einer Texas-Schiene möglich.

Staging: G2 T2 M1

SSS nach Enneking: III

Im Januar 1985 wurde der Patientin eine Kniegelenksprothese unter Entfernung des distalen Femurs implantiert. Die histologische Aufarbeitung des Resektats erbrachte wiederum keinen Anhalt für vitales Tumorgewebe.

Die Patientin konnte mit einer Beweglichkeit des Kniegelenks von 65/35/0 Flexion/Extension zur weiteren Nachbehandlung entlassen werden.

4. Patient

W.P., W, 17 JAHRE, EWING-SARKOM RECHTE PROXIMALE TIBIA

Bei der Patientin bestanden seit Januar 1984 Schmerzen im Bereich des Kniegelenks, die zunächst vom Hausarzt konservativ behandelt wurden. Bei einer im Februar angefertigten Röntgenaufnahme zeigte sich dann eine Knochendestruktion an der proximalen Tibia, die durchgeführte Szintigraphie eine deutliche Mehrspeicherung in diesem Bereich.

Die Probeexcision ließ histologisch ein Ewing-Sarkom diagnostizieren. Weitere Herde und Metastasen konnten ausgeschlossen werden.

Von März bis Juni 1984 durchlief die Patientin zwei komplette Zyklen Chemotherapie nach dem Rosen-T-11 Schema.

Operation am 20.06.84: Corticalisfensterung, Ausräumung des Markraumes und Auffüllen mit einem cortico-spongiösen Span.

Die histologische Untersuchung erbrachte keinen Anhalt für Tumordinfiltration.

Staging: G2 T1 M0

SSS nach Enneking: II A

Die Patientin wurde im Juli 1984 der weiteren Chemotherapie zugeführt.

Alle folgenden Kontrolluntersuchungen (36 Monate postoperativ) erbrachten keinen Hinweis für ein Lokalrezidiv oder Metastasen.

Abbildung (52): W.P., w, 17 Jahre, Ewing-Sarkom rechte proximale Tibia, präoperativ.

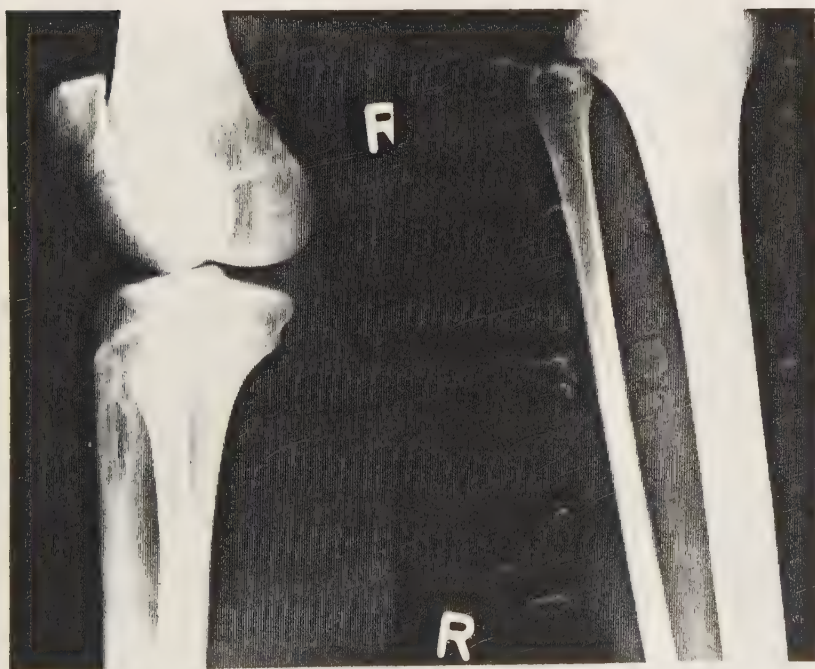
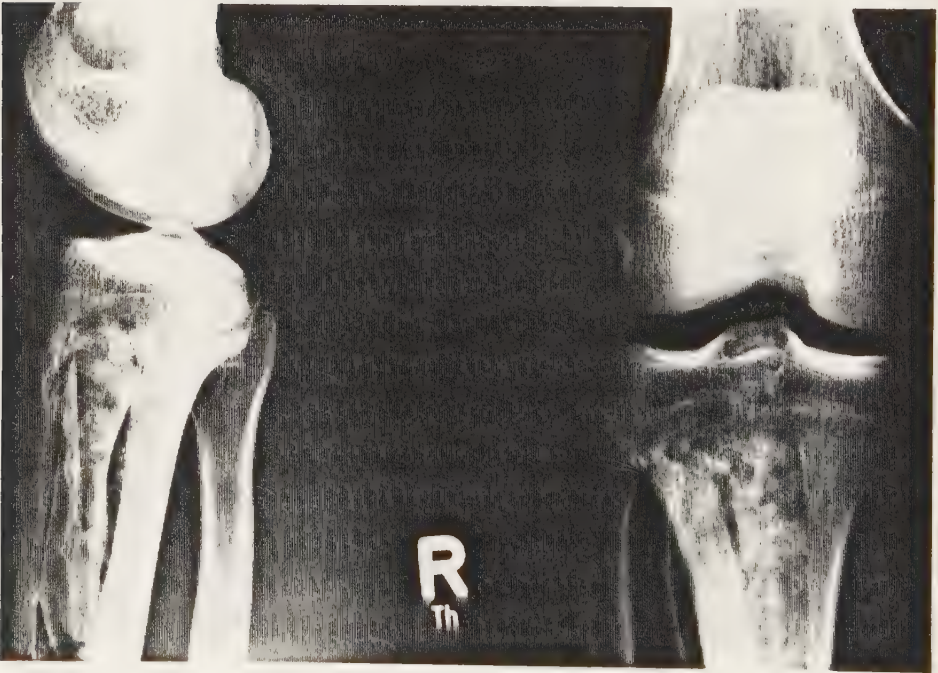


Abbildung (53): W.P., w, 17 Jahre, Ewing-Sarkom rechte proximale Tibia, 4 Monate postoperativ.



5. Patient

R.K., M, 29 JAHRE, EWING-SARKOM LINKES BECKEN

Im August 1985 traten bei dem Patienten erstmals Schmerzen am linken Oberschenkel auf, die sich ohne spezielle Behandlung wieder zurückbildeten. Im Dezember 1985 nochmals heftige Schmerzen an der Oberschenkelaußenseite, verbunden mit nächtlichem Schwitzen und Temperaturanstieg.

Da die schmerzfreien Intervalle immer kürzer wurden, begab sich der Patient im Juni 1986 ins Krankenhaus Weiden, wo szintigraphisch eine Mehrspeicherung im linken Os ilium und computertomographisch ein Knochenumbauprozess im selben Bereich festgestellt wurde. Weitere Herde sowie eine pulmonale Beteiligung konnte bei den folgenden Untersuchungen ausgeschlossen werden.

Im September 1986 wurde eine Probeexcision vorgenommen, deren histologische Untersuchung den Nachweis eines Ewing-Sarkoms erbrachte.

Im Anschluß an die Diagnose wurde die Chemotherapie nach dem ROSEN-T-11 Schema eingeleitet und zwei Zyklen präoperativ verabreicht.

Operation am 30.03.87: Hemipelvektomie mit Beckenteilersatz.

Die histologische Aufarbeitung des Resektats bestätigte die Diagnose der Probebiopsie und zeigte, daß die Absetzungs-ränder im Gesunden lagen.

Staging: G2 T2 M0

SSS nach Enneking: II B

Derzeit durchläuft der Patient die weiteren Zyklen der Chemotherapie. Er ist weitgehend beschwerdefrei und kommt mit Zuhilfenahme zweier Unterarmstützen und einer steigenden Belastung der linken Hüfte relativ gut zurecht.

3.3 Auswertung Ewing-Sarkom

Drei der beobachteten Patienten waren weiblich, zwei männlich. In zwei Fällen war das Becken betroffen, je in einem Fall das distale Femur, die proximale Tibia und der Mittelfuß.

Alle fünf Patienten wurden zytostatisch behandelt, bei drei Patienten wurde zusätzlich eine Bestrahlung des betroffenen Areals durchgeführt.

Zwei Patienten hatten bereits bei Diagnosestellung nachweisbare Metastasen.

Folgende Tabelle gibt einen Überblick über das Patientengut.

Tabelle 14:

Zahl der Patienten	5
Männlich : Weiblich	2 : 3
Tumoren des Beckens	2
Tumoren d.unteren Extremität	3

Tabelle 15 gibt einen Überblick über die Zahl der krankheitsfreien Patienten bezogen auf unterschiedliche Beobachtungskriterien.

Tabelle 15:

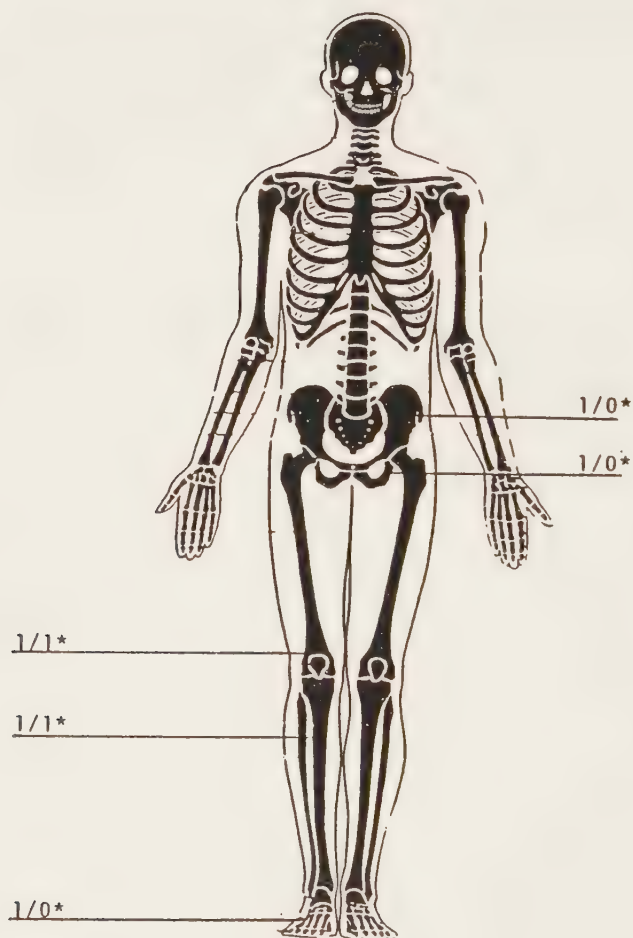
	Gesamtzahl	Krankheitsfrei
männlich	2	1
weiblich	3	2
Alter		
0 - 10	0	0
11 - 20	2	1
21 - 30	1	1
31 - 40	0	0
41 - 50	1	0
> 50	1	1
Lokalisation		
Becken	2	1
Femur	1	1
Tibia	1	1
Mittelfuß	1	0
Tumorgrad		
I A	0	0
I B	0	0
II A	1	1
II B	2	1
III	2	1?

Drei Patienten wurden kurativ operiert, davon waren zwei am Ende des Beobachtungszeitraumes krankheitsfrei. Die dritte Patientin (Tumorgrad III), die mehrmals wegen Lungenmetastasen bzw. Rezidiven nachoperiert wurde, zeigte am Ende des Beobachtungszeitraumes eine fast vollständige Rückbildung der verbliebenen Lungenmetastase und keinen Hinweis auf weitere Rezidive oder Metastasen.

Bei einer Patientin wurde aus funktionellen Gründen eine Kniegelenksprothese unter Entfernung des ehemaligen Tumorgebiets eingesetzt. Bei dieser Patientin stellt sich zudem die Frage, ob die lediglich computertomographisch nachgewiesenen abdominellen Lymphknotenmetastasen wirklich Metastasen waren, da diese bei den Kontrolluntersuchungen nicht mehr nachgewiesen werden konnten.

Ein Patient konnte wegen Inoperabilität des weit fortgeschrittenen Beckentumors nur palliativ mit einer Hüftgelenksprothese in Folge einer pathologischen Fraktur der Hüftgelenkspfanne versorgt werden.

Abbildung (54): Lokalisation der Ewingsarkome



* = 1987 krankheitsfrei

Auswertung EWING – Sarkom

Abb. 69: Zahl der Neuerkrankungen/Jahr

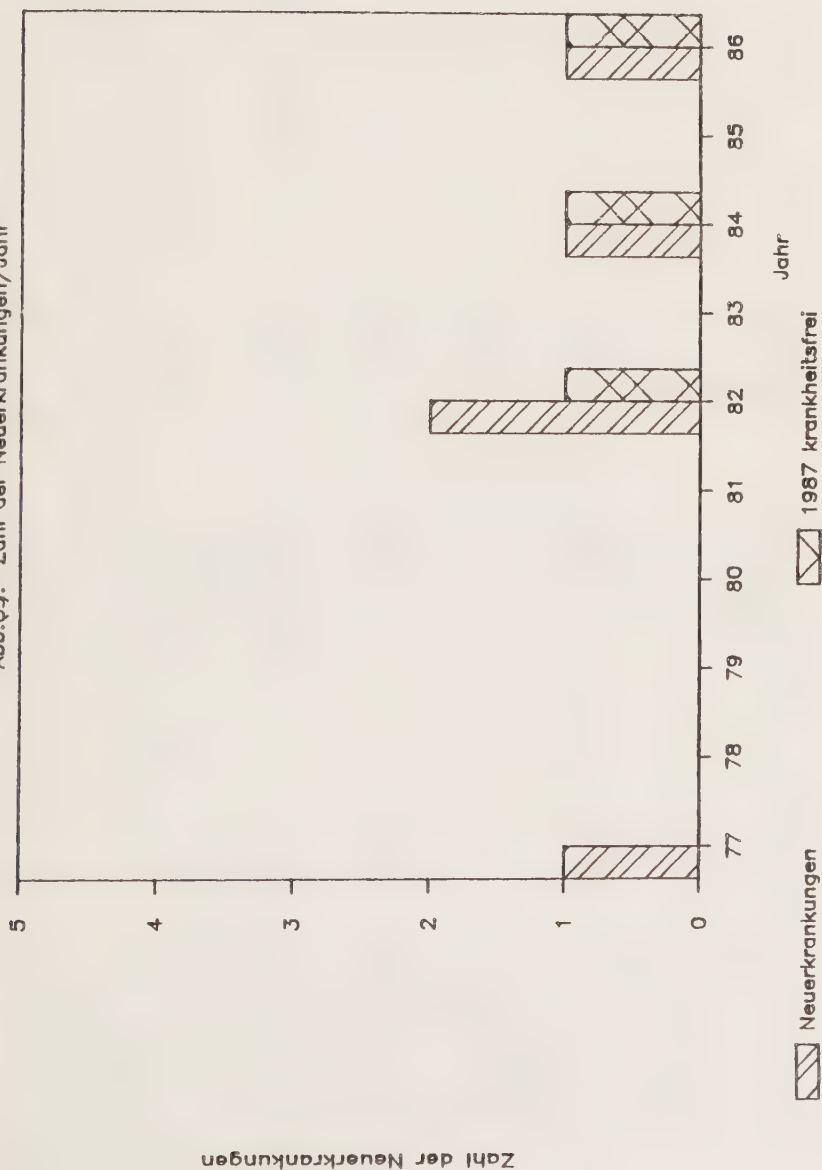


Tabelle 16: Mittlere Zeitspanne vom Auftreten der ersten Symptome bis zum ersten Arztbesuch bzw. zur endgültigen Diagnose

	OSTEOSARKOM		CHONDROSARKOM	EWING-SARKOM
	1. Symptom bis 1. Arztbesuch	7 Wochen (3 - 12 Wochen)	72 Wochen (4 - 144 Wochen)	15 Wochen (2 - 40 Wochen)
1. Symptom bis Diagnose		10 Wochen (5 - 16 Wochen)	78 Wochen (6 - 156 Wochen)	20 Wochen (6 - 52 Wochen)
1. Arztbesuch bis Diagnose		3 Wochen (1 - 8 Wochen)	6 Wochen (2 - 12 Wochen)	5 Wochen (2 - 8 Wochen)

Teil C: Diskussion

1. Osteosarkom

In den Jahren 1979 - 1987 wurden insgesamt 16 Patienten, die in dieser Zeit an einem Osteosarkom neu erkrankt sind in der orthopädischen Klinik des Klinikums Großhadern behandelt.

Alle 16 Patienten wurden in die Gesamtauswertung miteinbezogen, ungeachtet irgendwelcher Ausschlußkriterien. Für die spezielle Auswertung wurden nur Patienten herangezogen, die die Kriterien der Studien COSS-77 und COSS-80 bzw. COSS-85 (26) erfüllen.

1.1 Gesamtauswertung

1.1.2 Patientengut

Zwölf der Patienten waren männlich, vier weiblich. Dieses Überwiegen der männlichen Patienten wurde bereits bei anderen Studien gesehen. So wird in den Ergebnissen der Studien COSS-77 und COSS-80 ein Anteil männlicher Patienten von 55% bzw. 59% beschrieben (26). CAMPANACCI (6) gibt den Anteil männlicher Patienten mit 67% an, während bei BLEYER (4) der Anteil 55% beträgt.

Das Durchschnittsalter der Patienten lag mit 20 Jahren über dem Durchschnittsalter der Studienpatienten von COSS-77 und COSS-80, das dort bei 13 bzw. 14 Jahren lag (26). Dabei muß jedoch berücksichtigt werden, daß sich unter den der COSS-Studie angeschlossenen Kliniken mehrere Kinderkliniken befinden, die das Durchschnittsalter natürlich senken. ADLER beschreibt bei der Auswertung von 554 Fällen den Altersgipfel als im zweiten Lebensjahrzehnt liegend (1).

Bei zwei der 16 Patienten lagen bereits bei Diagnosestellung primäre Metastasen vor. Beide Patienten überlebten den Beobachtungszeitraum nicht. Sie verstarben an Rezidiven der Lungenmetastasen.

Mit Ausnahme von drei Patienten wurde bei allen eine adjuvante Chemotherapie durchgeführt, meist nach den Protokollen von Rosen. Bei Kindern unter 14 Jahren erfolgt die Chemotherapie in der onkologischen Abteilung des von Haunerschen Kinderspitals. Dort kommt das COSS-Protokoll zur Anwendung.

Bei der Lokalisation der Primärtumoren überwiegen ganz eindeutig die langen Röhrenknochen und hier vor allem das Femur. Dies zeigt sich auch in der COSS-Studie (26), ebenso wie bei den von ADLER (1) ausgewerteten Fällen. So wird das Femur bei den Ergebnissen der COSS-Studien mit einem Anteil von 57% bzw 52%, bei CAMPANACCI mit 48%, bei ADLER mit 51% und bei BLEYER (4) mit 59% als häufigster Ort der primären Lokalisation angegeben.

Bei dem hier untersuchten Patientengut betrafen 50% der Fälle das Femur, 18,75% die Tibia, 12,5% den Radius und jeweils 6,25% Becken, Humerus und Clavicula.

Die entscheidende Bedeutung des Tumorgrades für die Prognose wurde bereits 1980 von Enneking (11) beschrieben und durch seine Studie belegt.

Ebenso wie bei Enneking dominiert der Tumorgrad II B mit 50%, gefolgt von I A mit 12.5% und I B mit 25% .

50% der Patienten wurden gemäß der Einteilung von Enneking (10) radikal operiert, 37,5% weit reseziert, bzw. amputiert und jeweils 6,25% intraläsional bzw. marginal reseziert.

1.1.2 Ergebnisse

Definitive Aussagen über die Wertigkeit verschiedener Einflußgrößen lassen sich aufgrund der realtiv geringen Fallzahl nur bedingt machen. Jedoch zeichnen sich Tendenzen ab, die mit den Ergebnissen anderer Studien wie z.B. COSS-80 (26), Campanacci (6) und Enneking (11) vergleichbar sind.

Vor allem die Ergebnisse bezüglich des Einflusses des Tumorgrades auf die Prognose spiegeln die von Enneking 1980 (11) gemachten Erfahrungen wider.

Hier stehen 50% krankheitsfreie Patienten beim Tumorgrad II B, 100% krankheitsfreien Patienten beim Tumorgrad I A und I B und 0% krankheitsfreien Patienten beim Tumorgrad III gegenüber.

Dagegen kann die Abhängigkeit der Prognose vom Geschlecht und vom Alter der Patienten, wie sie in den Studien COSS 77 und COSS 80 (26) beschrieben wird, nicht nachvollzogen werden (58% krankheitsfreie männliche Patienten, 75% krankheitsfreie weibliche Patienten, 66% krankheitsfreie Patienten in den Alterstufen bis 30 Jahre, 50% krankheitsfreie Patienten in der Alterstufe über 30 Jahre).

Bezüglich des Ortes des Primärtumors stehen 38 % krankheitsfreie, deren Tumor am Femur lokalisiert war, 66% mit der Tibia als Primärtumorsitz und 100% Krankheitsfreien mit anderer Lokalisation gegenüber. Diese schlechtere Prognose für das Femur als primären Lokalisationsort findet sich sowohl bei CAMPANACCI(6) als auch bei den COSS-Studien.

Bei der Beurteilung der Ergebnisse in Hinsicht auf die Operationstechnik muß in Betracht gezogen werden, daß das Patientengut bei der Gesamtauswertung ungeachtet irgendwelcher Ausschlußkriterien herangezogen wird. So befinden sich darunter sowohl Patienten mit primären Lungenmetastasen, als auch Patienten die bereits voroperiert waren. Ebenso gibt es Patienten die keine adjuvante Chemotherapie erhielten.

Da diese Faktoren alle einen wesentlich größeren Einfluß auf die Prognose haben als die Operationstechnik, sind die Ergebnisse in diesem Fall mit Abstrichen zu werten. 62,5% der radikal Operierten und 66% der weit Resezierten bzw. Amputierten waren am Ende des Beobachtungszeitraumes krankheitsfrei. Eine Patientin mit marginal reseziertem Tumor wurde nachbestrahlt und war ebenfalls krankheitsfrei. Der einzige Patient mit intraläsional operiertem Tumor verstarb an Lungenmetastasen.

Das einzige aufgetretene Lokalrezidiv war in der Gruppe der weit Resezierten zu finden.

Insgesamt zeigt die Untersuchung eine Wahrscheinlichkeit für rezidivfreies Überleben von 80% nach 15 Monaten, bzw. 68,57% nach 40 Monaten (Beobachtungszeit 7-73 Monate).

Dieses Ergebnis liegt trotz der strengeren Ausschlußkriterien anderer Studien im Rahmen deren Ergebnisse.

1.2 Auswertung der mit den COSS-Studien vergleichbaren Patienten

1.2.1 Patientengut

Zehn der insgesamt sechzehn Patienten erfüllten die von der COSS-Studie vorgegebenen Auswahlkriterien und wurden im Hinblick auf eine bessere Vergleichbarkeit der Ergebnisse nochmals gesondert ausgewertet.

Alle zehn Patienten mit primären Osteosarkom waren zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ohne nachweisbare Metastasen.

Bei allen Patienten wurde verzögerungsfrei die präoperative Chemotherapie eingeleitet, im Anschluß daran operiert und die weiteren Zyklen der adjuvanten Chemotherapie durchgeführt.

Mit einem Anteil von 80% männlichen und 20% weiblichen Patienten erscheint das bereits in anderen Studien (1,6,26) beschriebene Überwiegen der männlichen Patienten noch deutlicher ausgeprägt. Das Durchschnittsalter von 20 Jahren lag wiederum über dem der COSS-Studien.

In 50% der Fälle betraf der Tumor das Femur, in 20% der Fälle die Tibia, in jeweils 10% die Clavicula, den Humerus und den Radius. Diese Verteilung der Lokalisationshäufigkeit entspricht in etwa den Häufigkeitsverteilungen, die von ADLER (1) und der COSS-Studie (26) gezeigt werden.

Auch bei der speziellen Auswertung überwiegt der Tumorgrad II B mit 60% der Fälle eindeutig. 20% der Fälle zeigten den Tumorgrad I A und 20% der Fälle den Tumorgrad I B.

Legt man die Operationseinteilung von Enneking (10) zugrunde, so wurden 50% der Patienten radikal operiert, 40% wurden weit amputiert, bzw. reseziert.

In einem Fall wurde zuerst intraläsional reseziert, nach Vorliegen der Histologie dann weit nachreseziert.

1.2.2 Ergebnisse

Auch hier gilt das bereits bei der Diskussion der Gesamtauswertung genannte Problem der relativ geringen Fallzahl. Aber auch hier sind die Ergebnisse durchaus mit anderen Studien vergleichbar.

66% der Patienten, die bei der Diagnosestellung dem Tumorgrad II B zugeordnet werden mußten, waren am Ende der Beobachtungszeit krankheitsfrei. Dagegen waren sämtliche Patienten mit den Tumorgraden I A und I B zu diesem Zeitpunkt krankheitsfrei. Diese signifikante Abhängigkeit der Prognose vom Tumorgrad beschreibt bereits Enneking 1980 (11).

Bezüglich des Einflusses des Geschlechts auf die Prognose scheint es so zu sein, daß Frauen eine bessere Prognose haben als Männer. Dies widerspricht den Ergebnissen der Studie COSS 77 und COSS 80, die eine geringfügig bessere Prognose für Männer in Abhängigkeit der Chemotherapie-Dosis beschreiben. CAMPANACCI (6) gibt dagegen ebenfalls eine etwas bessere Prognose für weibliche Patienten an (51% krankheitsfreie Frauen gegenüber 48% krankheitsfreien Männern).

Bezüglich des Alters kann kein signifikanter Unterschied bei der Beurteilung der Prognose gesehen werden.

Das Femur als häufigste betroffene Lokalisation scheint auch die schlechteste Prognose zu zeigen. Hier stehen 60% krankheitsfreie Patienten 100% krankheitsfreien bei allen anderen Lokalisationen gegenüber.

Da sämtliche Patienten mit Ausnahme der Operationstechnik nach dem gleichen Therapieschema behandelt wurden, scheint die Operationsart in Bezug auf die Prognose durchaus Aussagekraft zu besitzen. Auffallend ist hier, daß sowohl das einzige Lokalrezidiv, als auch die einzige Lungenmetastase bei nicht radikalen Operationstechniken aufgetreten sind.

So kam es bei einem weit amputierten Patienten zu einem Lokalrezidiv und bei einem zuerst intraläsional, nach Vorliegen der Histologie dann weit Resezierten zum Auftreten multipler Lungenmetastasen. Beide Patienten, die bei der Diagnosestellung dem Tumorgrad II B zugeordnet waren, verstarben während des Beobachtungszeitraums an den Folgen des Lokalrezidives bzw. der Lungenmetastasen.

Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen auch die Studien COSS 77 bzw. COSS 80 (26).

Dort kam es zwar zu keinem vermehrten Auftreten von Rezidiven, jedoch zu vermehrten Lungenmetastasen bei En-bloc-Resektionen.

Insgesamt läßt sich für die mit den COSS-Studien vergleichbaren Fälle eine Wahrscheinlichkeit für rezidiv-freies Überleben (WfrÜ) nach 40 Monaten von 73% errechnen (Beobachtungszeit 7-73 Monate). Damit liegt dieses Ergebnis über dem Ergebnis der Studien COSS 77 und COSS 80 (55% WfrÜ bzw. 67% WfrÜ jeweils nach 40 Monaten). CAMPANACCI (6) gibt 46% krankheitsfreie Patienten nach 36 Monaten an. G. ROSEN hatte bei einer 20-monatigen Beobachtungszeit bei Einsatz seines T-10-Protokolls von einer 93% WfrÜ berichtet, wobei er jedoch noch strengere Auswahlkriterien anwendete und zudem im Gegensatz zu den Studien COSS'77 und COSS'80 die histologische Bewertung des Tumorsprechens auf die neoadjuvante Chemotherapie bei der postoperativen Weiterführung der Chemotherapie berücksichtigte.

Hinsichtlich der verschiedenen Operationsmethoden errechnet sich für die Gruppe der weit Resezierten bzw. Amputierten eine kumulierte WfrÜ von 75% nach 40 Monaten, wohingegen die Gruppe der radikal operierten Patienten eine solche von 100% aufweisen. Diese Tendenz der verbesserten Prognose bei radikalerem operativem Vorgehen wird durch die Ergebnisse der COSS-Studien (26) bestätigt, wobei zu berücksichtigen ist daß es keine, hinsichtlich der Radikalität standardisierten Operationsverfahren gibt.

Zusammenfassend lassen die Ergebnisse der in der orthopädischen Klinik des Klinikums Großhadern untersuchten Osteosarkomfälle trotz der geringen Fallzahl folgende Aussagen zu:

1. Das Patientengut korreliert hinsichtlich der Altersverteilung und dem Ort der häufigsten Lokalisation mit den in der Literatur veröffentlichten Daten.
2. Die Wahrscheinlichkeit für rezidivfreies Überleben bei den mit den Studien COSS-77 und COSS-80 vergleichbaren Fällen liegt mit 73% etwas über dem Ergebniss dieser Studien (55% Wfrü bzw. 67% Wfrü jeweils nach 40 Monaten).
3. Entscheidenden Einfluß auf die Prognose hat vor allem der Tumorgrad, so daß dem Staging und Grading für die Therapie eine hohe Bedeutung zukommt. Dabei hat sich das "Surgical Staging System" von Enneking (10) als besonders empfehlenswert herausgestellt, da es gut mit dem Auftreten von Lokalrezidiven und Metastasen in Abhängigkeit vom Tumorgrad und entsprechendem chirurgischen Vorgehen korreliert.

4. Trotz der großen Fortschritte in der Chemotherapie spielt die lokale chirurgische Therapie eine nach wie vor entscheidende Rolle für die Prognose. Wie die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, sollte auch in Zukunft die Indikation für extremitätenerhaltende, weniger radikale Eingriffe sehr eng gestellt werden. Die von Enneking (10) aufgestellte Einteilung der Operationsverfahren in Abhängigkeit vom Tumorgrad scheint dabei eine gute Korrelation zwischen Operationsverfahren und Prognose zu bieten. Die in einem Fall durchgeführte modifizierte Rotationsplastik nach Borggreve mit Ersatz des Femurs durch eine Tumorendoprothese könnte bei geeigneter Indikation ein guter Kompromiß zwischen Radikalität und Extremitäten-erhaltung zur besseren prothetischen Versorgung sein. In Zusammenhang mit den gezeigten Ergebnissen wäre es wünschenswert, wenn in Zukunft standardisierte Operationsverfahren eingeführt würden, die ein einheitliches Vorgehen bezüglich der Radikalität zuließen.
5. Ein weiterer Ansatz zur Verbesserung der Prognose wäre sicherlich die Verkürzung der Zeitspanne vom Auftreten der ersten Symptome bis zur endgültigen Diagnosefindung. Bei dem hier untersuchten Patientengut vergingen im Mittel 10 Wochen (siehe auch Tabelle 16).
6. Wie in jüngsten Vorträgen auf dem ECCO-Kongreß in Madrid gezeigt wurde, ist die Intensität der präoperativen Chemotherapie entscheidend für das Ansprechverhalten der Tumoren und vor allem auch für die Prognose bei adäquater chirurgischer Lokalsanierung. Deshalb sollte die präoperative Chemotherapie so aggressiv wie vertretbar durchgeführt werden, d.h. es sollten neben Methotrexat weitere Medikamente wie Cis-Platin und Adriblastin parallel zur Anwendung kommen.

Ein weiterer Schritt in diese Richtung ist der Versuch der Gewinnung von möglichst frühzeitigen Informationen über das Ansprechen des Tumors auf die präoperative Chemotherapie. Wie die vorläufigen Ergebnisse der Studie COSS-82 zeigen, scheint die Änderung der Therapie bei Patienten mit ungenügendem Ansprechen auf die präoperative Chemotherapie nicht den gewünschten Erfolg zu bringen (39). Deshalb wäre es sinnvoll, neue Methoden zur frühzeitigen Beurteilung des Ansprechverhaltens des Tumors zu finden. Dieses Ziel wird unter anderem von der Pilot-Studie COSS-85 verfolgt.

2. Chondrosarkom

Im Zeitraum zwischen 1980 und 1987 wurden insgesamt acht Patienten in der orthopädischen Klinik im Klinikum Großhadern behandelt, die an einem primären Chondrosarkom erkrankt waren.

2.1 Patientengut

Fünf der acht Patienten waren männlich, drei weiblich.

Viermal waren die unteren Extremitäten betroffen, in vier Fällen das Becken. Bei der Altersverteilung konnte ein Gipfel im 5. Lebensjahrzehnt beobachtet werden.

Alle Patienten waren zum Zeitpunkt der Diagnosestellung frei von Metastasen.

Mit Ausnahme des Beckens als häufigstem Lokalisationsort entspricht die Charakterisierung des Patientengutes in allen Punkten den von ADLER (1) bei der Auswertung von 382 Chondrosarkomfällen gemachten Erfahrungen. ADLER beschreibt das Becken mit 78% als häufigsten Lokalisationsort.

Hinsichtlich des Tumorgrades überwiegt der Grad II B mit 62,5%, gefolgt von I A mit 25% und I B mit 12,5% .

2.2 Ergebnisse

Fünf der acht Patienten waren am Ende des Beobachtungszeitraumes (Beobachtungszeit 8-72 Monate) krankheitsfrei. Zwei Patienten starben an den Folgen von Lokalrezidiven und ein Patient entwickelte sowohl ein Lokalrezidiv, als auch Lungenmetastasen. Er verstarb ebenfalls. Alle drei Patienten zeigten bei der Diagnosestellung den Tumorgrad II B. Ebenfalls bei allen drei Patienten war das Becken primärer Lokalisationsort des Tumors.

Sämtliche nach der Einteilung von ENNEKING (10) radikal und weit operierten Patienten waren am Ende der Beobachtungszeit krankheitsfrei. Zwei Patienten konnten aufgrund der Lokalisation des Tumors am Becken nur marginal, ein Patient aus dem gleichen Grund sogar nur intraläsional reseziert werden. Alle drei Patienten verstarben. Die bei zwei Patienten durchgeführte Bestrahlung des Rezidives erbrachte keinen Erfolg.

Unterschiedliche Ergebnisse bezüglich der Prognose bei entweder radikal oder weit operierten Patienten konnten somit nicht festgestellt werden. Dagegen verschlechterte sich die Prognose drastisch bei marginalen oder intraläsionalen Operationsmethoden. Dadurch wird die Prognose stark vom Lokalisationsort des primären Tumors und der so eingeschränkten Auswahl der Operationstechniken beeinflusst.

So läßt sich für die Gruppe der Patienten mit Beckentumoren eine kumulierte Wahrscheinlichkeit für rezidivfreies Überleben nach 15 Monaten von lediglich 50% errechnen. Die Gruppe der Patienten mit Extremitätentumoren weist dagegen eine Wahrscheinlichkeit von 100% nach 15 Monaten auf. Insgesamt läßt sich eine kumulierte Wahrscheinlichkeit für rezidivfreies Überleben von 75% nach 15 Monaten und immerhin noch 62,5% nach 72 Monaten berechnen.

Die von ADLER (1) beschriebene Abhängigkeit der Prognose von der Histologie des Tumors konnte bei dieser Untersuchung nicht nachvollzogen werden. Dies ist sicherlich mit auf die geringe Fallzahl zurückzuführen, die eine genaue statistische Auswertung nahezu unmöglich macht.

Zusammenfassend läßt sich jedoch sagen, daß gerade beim Chondrosarkom, dessen einzig mögliche Therapie die Operation ist, die Auswahl der Operationsmethode hinsichtlich der Radikalität entscheidenden Einfluß auf die Prognose hat. Somit sollte die möglichst radikale, lokale Sanierung im Zweifelsfall der Möglichkeit zur Extremitätenerhaltung vorgehen.

Die in einem Fall durchgeführte Chemotherapie bei einem Patienten mit einem mesenchymalen Chondrosarkom vom kleinzelligen Typ zeigte trotz der ungünstigen Lokalisation des Primärtumors am Becken Erfolg. Der Patient war am Ende des Beobachtungszeitraums krankheitsfrei.

Wie die Ergebnisse dieser Untersuchung zeigen, scheint man die operative Therapie für Tumoren, die die Extremitäten betreffen, als erfolgversprechendes Mittel der Wahl ansehen zu können. Sicherlich wäre auch hier eine Standardisierung der Operationsmethoden in Abhängigkeit vom Tumorgrad wünschenswert.

Da sich die Prognose, wie gezeigt wurde, bei weniger radikalen Operationsverfahren drastisch verschlechtert und die Wahl des Operationsverfahrens besonders bei Tumoren, die das Becken betreffen speziell auch von der Größe des Tumors und der Infiltration des umliegenden Gewebes und somit auch von der Zeitspanne bis zur Diagnosestellung abhängt, ist es notwendig, die Zeitspanne vom Auftreten der ersten Symptome bis zur endgültigen Diagnosestellung zu verkürzen. Im Mittel betrug die Zeitspanne bei dieser Untersuchung 78 Wochen (siehe auch Tabelle 16), was die oben genannte Forderung nur unterstreicht.

3. Ewing-Sarkom

Im beobachteten Zeitraum von 1980 bis 1987 wurden in der Orthopädischen Klinik des Klinikums Großhadern insgesamt fünf Patienten mit primärem Ewing-Sarkom behandelt.

3.1 Patientengut

Zwei der fünf Patienten waren männlich, drei weiblich.

In drei Fällen waren die unteren Extremitäten betroffen, in zwei das Becken.

Bei zwei Patienten mußte bei Diagnosestellung der Tumorgrad III, bei zwei Patienten der Tumorgrad II B und bei einem der Tumorgrad II A diagnostiziert werden.

Bei allen Patienten wurde eine adjuvante Chemotherapie durchgeführt. Bei der lokalen Therapie wurden unterschiedliche Verfahren zur Anwendung gebracht. So wurden zwei Patienten allein operativ versorgt, zwei Patienten einer alleinigen Bestrahlung unterzogen und ein Patient sowohl operiert, als auch nachbestrahlt.

3.2 Ergebnisse

Am Ende des Beobachtungszeitraumes waren drei Patienten krankheitsfrei (Beobachtungszeit 6-72 Monate). Ein Patient zeigt eine fast vollständige Rückbildung der Lungenmetastase und ein Patient verstarb. Zwei der drei Krankheitsfreien wurden zusätzlich zur Chemotherapie einer alleinigen operativen Lokaltherapie unterzogen. Der dritte krankheitsfreie Patient erhielt eine alleinige Bestrahlung des Tumorgebiets zusätzlich zur Chemotherapie.

Aufgrund der sehr geringen Fallzahl läßt sich leider kaum eine Aussage über die Unterschiede hinsichtlich der verschiedenen Therapiearten für die Prognose machen.

Bezeichnend ist lediglich, daß der einzig Verstorbene zur Gruppe der alleinig Bestrahlten gehörte.

Die kooperative Ewing-Sarkomstudie CESS-81 kommt bei ihrer Analyse nach vier Jahren (22) ebenfalls zu dem Schluß, daß die alleinige Bestrahlung des Tumorgebiets die schlechteste Prognose nach sich zieht. Auch bei ROSEN (29) ist die Gruppe der alleinig Bestrahlten diejenige mit der schlechtesten Prognose.

Die höchste Wahrscheinlichkeit für rezidivfreies Überleben besitzt die Gruppe der radikal Operierten, gefolgt von der Gruppe der Tumorsezierten mit lokaler Nachbestrahlung.

Es bleibt zu überprüfen ob bei einer weiter verbesserten Chemotherapie für bestimmte Fälle eine weniger radikale Operation mit verbesserter Nachbestrahlung als ausreichend anzusehen ist, denn bereits jetzt scheint es möglich, das Auftreten von Lungenmetastasen weitgehend zu verhindern und somit die sichere lokale Kontrolle des Tumors zum zentralen Problem werden zu lassen. Dabei ist jedoch zu bedenken, daß die hochdosierte Bestrahlung das Auftreten von sekundären Osteosarkomen oder auch von myeloischen Leukämien (29) nach sich ziehen kann.

Weiterhin bleibt zu überprüfen, ob die in jüngster Zeit bei ausgewählten Fällen mit schlecht operablen Tumoren (z.B. Beckentumoren) durchgeführte präoperative Hyperthermie-Therapie in Kombination mit der Chemotherapie zu verbesserten Ergebnissen der Langzeitprognose führt.

Insgesamt wurden im gesamten Beobachtungszeitraum 1980-1986 somit 16 Patienten mit primärem Osteosarkom, 8 Patienten mit primärem Chondrosarkom und 5 Patienten mit primärem Ewing-Sarkom behandelt. Zudem wurden in diesem Zeitraum 2 Patienten mit einem malignen Riesenzelltumor und zwei Patienten mit einem malignen fibrösen Histiozytom behandelt. Diese drei Fälle wurden mangels Aussagekraft der Ergebnisse nicht in dieser Arbeit berücksichtigt. Die Verteilung der zahlenmäßigen Anteile der einzelnen Tumorarten entspricht in etwa den von anderen Autoren veröffentlichten Daten (1,24).

ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit soll ein Überblick über alle im Zeitraum 1979-1987 neu aufgetretenen Fälle primärer maligner Knochentumoren gegeben werden.

Dabei wurden sämtliche Patienten mit primärem Osteosarkom, Chondrosarkom und Ewing-Sarkom nachuntersucht und hinsichtlich der Diagnostik, der Therapie und der Ergebnisse ausgewertet. Ein Ziel dieser Arbeit war es unter anderem, den Einfluß, hinsichtlich der Radikalität unterschiedlicher Operationsverfahren auf die Prognose aufzuzeigen.

1. Osteosarkom

Insgesamt 16 Patienten mit primärem Osteosarkom wurden im Zeitraum 1979-1987 in der orthopädischen Klinik des Klinikums Großhadern behandelt. Mit Ausnahme von drei Patienten wurden alle einer adjuvanten Chemotherapie, meist nach dem ROSEN-T-10-Protokoll (28) unterzogen. In einem Fall wurde eine postoperative Nachbestrahlung durchgeführt. Bei zwei der Patienten mußten bereits bei Diagnosestellung primäre Metastasen festgestellt werden.

Acht Patienten wurden gemäß der Einteilung von ENNEKING (10) radikal operiert, sechs weit reseziert bzw. amputiert, in einem Fall wurde der Tumor intraläsional und in einem weiteren Fall marginal reseziert.

Am Ende des Beobachtungszeitraums waren zehn Patienten krankheitsfrei, drei Patienten verstarben und drei weitere entwickelten Lungenmetastasen.

Zehn Fälle erfüllten die Kriterien der Studien COSS-77 und COSS-80 (26) und wurden der besseren Vergleichbarkeit wegen gesondert ausgewertet.

Insgesamt zeigt die Untersuchung eine Wahrscheinlichkeit für rezidivfreies Überleben (WfrÖ) von 68,57% nach 40 Monaten (Beobachtungszeit 7-73 Monate) und 73% WfrÖ nach 40 Monaten für die mit den COSS-Studien vergleichbaren Fälle. Dieses Ergebnis liegt etwas über den Ergebnissen der COSS-Studien. Dabei ist bei den mit den COSS-Studien vergleichbaren Fällen auffallend, daß sowohl Patienten mit dem Tumorgrad IA/IB als auch Patienten mit radikalen Operationsverfahren die bessere Prognose haben. In beiden Fällen überlebten 100% den Beobachtungszeitraum. Bei der Gesamtauswertung zeichnet sich eine ähnliche Tendenz ab, wobei hier unterschiedliche Therapieabläufe die Auswertbarkeit der Operationverfahren einschränken.

2. Chondrosarkom

Im Zeitraum 1980-1987 wurden insgesamt acht Patienten in der orthopädischen Klinik des Klinikums Großhadern behandelt, die an einem primären Chondrosarkom erkrankt waren.

Alle Patienten waren zum Zeitpunkt der Diagnose frei von Metastasen. In je vier Fällen waren das Becken und unteren Extremitäten betroffen.

Drei der acht Patienten verstarben während des Beobachtungszeitraumes, wobei bei allen das Becken primärer Lokalisationsort des Tumors war und alle bei Diagnosestellung dem Tumorgrad II B zugeordnet werden mußten.

Sämtliche nach der Einteilung von ENNEKING (10) radikal operierten und weit resezierten bzw. amputierten Patienten waren am Ende des Beobachtungszeitraumes krankheitsfrei. Der einzige krankheitsfreie Patient mit einem Beckentumor erhielt im Gegensatz zu allen anderen Patienten eine postoperative Chemotherapie.

Insgesamt läßt sich eine kumulierte Wahrscheinlichkeit für rezidivfreies Überleben von 75% nach 15 Monaten und 62,5% nach 72 Monaten berechnen (Beobachtungszeit 8-72 Monate).

3. Ewing-Sarkom

Im beobachteten Zeitraum von 1980 bis 1987 wurden in der orthopädischen Klinik des Klinikums Großhadern insgesamt fünf Patienten mit primärem Ewing-Sarkom behandelt. Drei der Fälle betrafen die unteren Extremitäten, zwei das Becken.

Bei allen Patienten wurde eine adjuvante Chemotherapie durchgeführt. Bei der lokalen Therapie wurden unterschiedliche Verfahren zur Anwendung gebracht. So wurden zwei Patienten allein operativ versorgt, zwei Patienten einer alleinigen Bestrahlung unterzogen und ein Patient sowohl operiert, als auch bestrahlt.

Am Ende des Beobachtungszeitraumes (Beobachtungszeit 6-72 Monate) waren drei Patienten krankheitsfrei und ein Patient zeigte eine fast vollständige Rückbildung der Lungenmetastase. Der einzig Verstorbene gehörte zur Gruppe der alleinig Bestrahlten.

Da es sich bei den oben genannten primären Knochentumoren um sehr seltene Erkrankungen handelt und die Fallzahlen an einer Klinik dementsprechend gering sind, muß die statistische Auswertung der Ergebnisse mit Vorsicht gehandhabt werden. Trotz allem scheint die sich abzeichnende Tendenz im allgemeinen für eine radikale lokale Konsolidierung zu sprechen.

Zudem zeigte sich die Zeitspanne vom Auftreten der ersten Symptome bis zur endgültigen Diagnose bei allen Knochentumoren als Ansatzpunkt für eine weitere Verbesserung der Prognose in der Zukunft.

Literatur

1. C.-P.ADLER: Knochenkrankheiten.
Thieme, Stuttgart, New York (1983)
2. R.APEL, G.DELLING, H.KRUMME, K.WINKLER, M.SALZER-KUNTSCHIK: Nuclear polymorphism as a prognostic factor for the effect of chemotherapie. A quantitative study. Virchows Arch. (Path. Anat.) 405: 215, (1985)
3. W.BECKER: Knochentumoren
In: A.N.WITT, H.RETTIG, K.F.SCHLEGEL (Hrsg) Orthopädie in Praxis und Klinik, Band VII: Spezielle Orthopädie, Hüftgelenk und untere Extremität, Teil 2: Fuß, Traumatologie, Amputationen und Tumoren. Thieme, Stuttgart, New York (1985)
4. W.A.BLEYER et al: Improved Three-Year Disease-Free Survival In Osteogenic Sarkoma.
In: J Bone Jt Surg 64 B: No. 2, (1982)
5. P.BÖHM, C.J.WIRTH: Grundlagen der operativen Therapie von Knochentumoren unter besonderer Berücksichtigung der Lokalisation am Becken und an der unteren Extremität.
In: Unfallchirurg 90: 556-565, (1987)
6. M.CAMPANACCI, G.BACCI, F.BERTONI, P.PICCI, A.MINUTILLO, C.FRANCESCHI: The Treatment of Osteosarcoma of the Extremities. Twenty years experience at the Instituto Ortopedico Rizzoli.
In: Cancer 48: 1569-1581, (1981)

7. M.CAMPANACCI, M.LAUS: Local recurrence after amputation for osteosarcoma.
In: J Bone Jt Surg 62-B: 201-207, (1980)

8. E.P.CORTEZ, J.HOLLAND, O.GIDWELL: Adjuvant therapy of operable primary osteosarkomas. Cancer and Leukemia Group B experiance
In: Recent Results Cancer Res. 68: 16-24, (1979)

9. F.R.EILBER, J.ECKHARDT, D.L.MORTON: Advances in treatment of sarcomas of the extremity
In: Cancer 54: 2695-2701, (1984)

10. W.F.ENNEKING, S.S.SPANIER, M.A.GOODMAN: A system for the surgical staging of musculoskeletal sarcoma.
In: Clin. Orthopaedics and Rel. Res. 153: 106-120, (1980)

11. W.F.ENNEKING, S.S.SPANIER, M.A.GOODMAN: Current concept review: The surgical staging of muscuoloskeletal sarcoma.
In: J Bone Jt Surg 62: 1027, (1980)

12. W.F.ENNEKING: Musculoskeletal tumor surgery.
Churchill Livingstone, New York, Edinburgh, London, Melbourne (1983)

13. J.EWING: Diffuse endothelioma of bone.
Proc. N.Y. Path. Soc. 21: 17-24 (1921)

14. J.FREYSCHMIDT: Angiographie bei Knochentumoren.
In: Knochentumoren, Hrsg.: W.Frommhold, P.Gerhard, Thieme, Stuttgart (1980)

15. A.M.GOORIN, H.T.ABELSON, E.FREI III: Osteosarcoma: Fifteen Years Later.
In: New Engl Journal Med: Vol 313, No 26, 1637-1641, (1985)

16. J.A.GOTTLIEB, L.H.BAKER, R.M.O'BRYAN, J.G.SINKOVICS, B.HOOGSTRATEN: Adriamycin used alone or in combination for soft tissue and bone sarcomas.
In: Cancer Chemother Rep 6: 271-287, (1975)

17. R.HAWLICZEK, K.H.KARCHER: Die Strahlentherapie von Knochentumoren.
In: Chirurg 57, 222-229, (1986)

18. H.HEIMPEL, CH.HERFORTH, W.SCHREML: Metastasen. HUBER, Bern, Stuttgart, Wien (1980)

19. G.A.HUVOS: Bone tumors: Diagnosis, treatment and prognosis.
Philadelphia, London, Toronto; W.B.SAUNDERS COMP. (1979)

20. N.JAFFE, E.FREI III, T.TRAGGIS, Y.BISHOP: Adjuvant methotrexate and citrovorum-factor treatment of osteogenic sarcoma.
In: New Engl J Med 291: 994-997, (1974)

21. L.C.JOHNSON: A general theorie of bone tumors.
Bull. New York Acad. Med. 29: 164

22. H.JORGENS, V.GÖBEL, J.MICHAELIS, W.RAMACH, J.RITTER, R.SAUER, J.TREUNER, P.A.VOUTE, K.WINKLER, U.GÖBEL: Die kooperative Ewing-Sarkom-Studie CESS-81 der GPO - Analyse nach vier Jahren.
In: Klinische Pädiatrie 197: 225-232, (1985)

23. H.JÜRGENS, K. WINKLER, R.SAUER, U.GÖBEL: Ewing's sarcoma.
In: P.A.VOUTE, A.BARRET, H.J.G.BLUM, J.LEMERLE, M. NEIDHARDT, (eds.): Cancer in children, clinical management.
Springer, Berlin, Heidelberg, N.Y., Tokyo

24. R.KOTZ, M.SALZER-KUNTSCHIK, G.LECHNER, M.IMHENKAMP: Knochentumoren.
In: A.N.WITT, H.RETTIG, K.F.SCHLEGEL, M.HACKENBROCH, W.KUPFAUER (Hrsg): Orthopädie in Praxis und Klinik, Band III: Allgemeine Orthopädie Teil 2, Tumoren und tumorähnliche Erkrankungen. Thieme, Stuttgart, N.Y. (1984)

25. T.M.MOORE, M.H.MEYERS, M.J.PATZAKIS, R.TERRY, J.P.HARVEY jr.: Closed biopsy of musculoskeletal lessions.
In: J Bone Jt Surg 61-A: 375-380, (1979)

26. C.PURFÖRST, G.BERON, S.TORGGLER, R.KOTZ, M.SALZER-KUNTSCHIK, K.WINKLER: Ergebnisse der Studien COSS-77 und COSS-80 für die adjuvante Chemotherapie bei Osteosarkom der Extremitäten.
In: Klinische Pädiatrie 197: 233-238, (1985)

27. W.REMAGEN: Klassifikation und Malignitätsgraduierung der Knochentumoren.
In: Chirurg 57: 198-207, (1986)

28. G.ROSEN, B.CAPARROS, A.G.HUVOS, C. KOSLOFF,
A.NIERENBERG, A.CACAVIO, R.C.MARCOVE, J.M.LAUE,
B.MENTA, L.URBAN: Preoperative chemotherapy for
osteogenetic sarcoma: selection of postoperative
adjuvant chemotherapy based on the response of the
primary tumor to preoperative chemotherapy.
In: Cancer 49: 1221 (1982)

29. G.ROSEN, B.CAPARROS, A.G.HUVOS, C.KOSLOFF,
A.NIERENBERG, R.C.MARCOVE, J.M.LANE, M.L.MURPHY:
Ewing's sarcoma: ten-year experience with adjuvant
chemotherapy.
In: Cancer 47: 2204-2213 (1981)

30. S.A.ROSENBERG, H.D.SUIT, L.H.BAKER, G.ROSEN: Sarkomas
of the soft tissue and bone.
In: Cancer - Principles and practice of oncology.
Hrsg.:V.T.DE VITA, S.HELLMANN, S.A.ROSENBERG,
Lippincott, Philadelphia, Toronto (1982)

31. H.SAUER, T.BINSACK, A.SCHALHORN, W.WILMANNS: Die
Chemotherapie der Knochentumoren.
In: Der Chirurg 57: 216-222, (1986)

32. H.SAUER, A.SCHALHORN: Rationale Grundlagen und Praxis
der Citrovorumfaktor (Leukovorin (R))-Schutzes nach
hochdosierter Methotrexat (R) -Therapie.
In: Onkologie 3: 64-71, (2/1980)

33. M.SALZER, K.KNAHR: Die operative Therapie der malignen
Knochentumoren.
In: Z.Orthop. 116: 517-525, (1978)

34. M.SALZER, M.SALZER-KUNTSCHIK: Vergleichend
röntgenologisch-pathologisch-anatomische
Untersuchungen von Osteosarkomen im Hinblick auf die
Amputationshöhe.
In: Arch. orth. Unfall-Chir. 65: 322-326, (1969)

35. F.SCHAJOWICZ, L.V.ACKERMAN, H.A.SISSONS: Histological
typing of bone tumors.
W.H.O., Genf (1972) '

36. F.SCHAJOWICZ, J.C. DERQUI: Puncture biopsy in lesions
of the locomotor system. Review of results in 4050
cases including 941 vertebral punctures.
In: Cancer 21: 531-548, (1968)

37. M.A.SIMON: Biopsy of musculoskeletal tumors.
In: J Bone Jt Surg 64-A: 1253-1257, (1982)

38. K.WINKLER, G.BERON, R.KOTZ, M.SALZER-KUNTSCHIK,
J.BECK, W.BECK, W.BRANDEIS, W.EBELL, R.ERTTMANN,
U.GOBEL, W.HAVERS, G.HENZE, L.HINDERFELD, P.HÖCKER,
A.JOBKE, H.JORGENS, H.KABISCH, P.PREUSSER, G.PRINDULL,
W.RAMACH, J.RITTER, J.SEKERA, J.TREUNER, G.WOST:
Einfluß des lokalchirurgischen Vorgehens auf die
Inzidenz von Metastasen nach neoadjuvanter
Chemotherapie des Osteosarkoms.
In: Z. Orthop. 124: 22-29 (1986)

39. K.WINKLER: Therapieprotokoll der Pilot-Studie COSS-85

40. G.WÖST, J.RITTER, P.PREUSSER: Fortschritte der
Chemotherapie bei Knochentumoren.

In: MD-GBK Nr. 40 (1983)

41. Abstracts of the international symposium on limb
salvage in musculoskeletal oncology.

Orlando, USA 2.-5.10.1985

D A N K S A G U N G

Herrn Prof. Dr. med. H.J. Refior danke ich für die freundliche Überlassung des Themas, sowie für die Übernahme des Coreferates.

Besonders danken möchte ich Herrn Prof. Dr. med. C.J. Wirth für die Übernahme des Referates und Herrn Dr. med. P. Böhm, der mich bei der Entstehung der Arbeit tatkräftig unterstützte.

Lebenslauf

- 25.11.1958 geboren in Pottstown/PA, USA
als Sohn des Maschinenbauingenieurs
Johann Neumeier und seiner Ehefrau
Babette
- 1965 - 1969 Besuch der Grundschule am Gotzinger Platz,
München
- 1969 - 1979 Besuch des Klenze-Gymnasiums, München
Abitur 1979
- 01.07.79 -
30.06.81 Wehrdienst in Murnau - Reserveoffizierslaufbahn
- WS 81/82 Jurastudium an der LMU, München
- 1982 - 1984 Studium der II-Medizin an der
Friedrich-Alexander-Universität, Erlangen
- 1984 - 1988 Studium der II-Medizin an der
Ludwig-Maximilians-Universität, München

